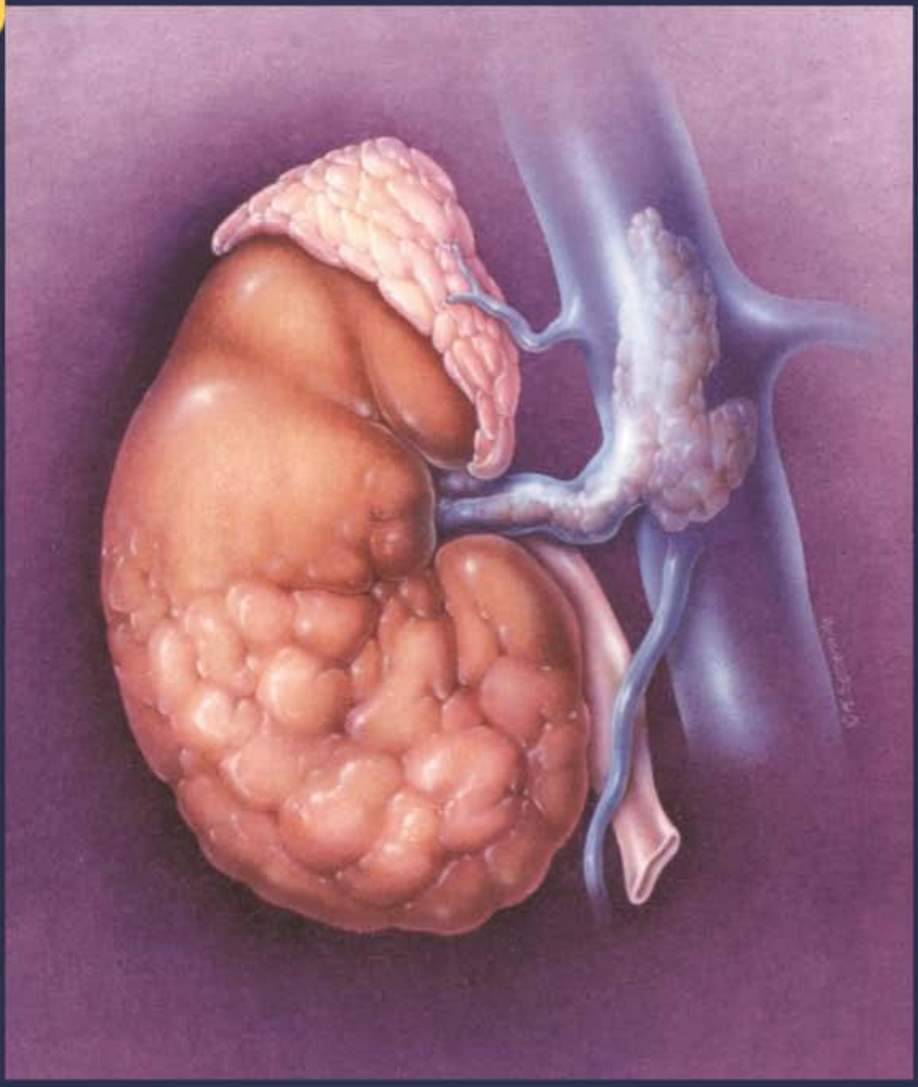
Le cancer du rein



Gratuittement

www.lemanip.com

Radiologie et imagerie medicale

Livres,memoires,rapport de stage,courses,radiologie conventionnelle,Scanner,TDM,IRM,Scintigraphie, Medecine nucleaire,Radiotherapie,Radiologie Interventionnelle,Oncologie,Clichees,Cas interpretes,exposes,medecine

https://www.lemanip.com/

www.lemanip.com

Stéphane Culine et Jean-Jacques Patard

www.lemanip.com

Le cancer du rein

Springer

www.lemanip.com

Stéphane Culine

Centre Val d'Aurelle Paul Lamarque
Parc Euromédecine
34298 Montpellier cedex 5

Jean-Jacques Patard

CHU Rennes
Service d'Urologie, UMR 60-61
CNRS 2, rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 09

ISBN-13 : 978-2-287-71650-8 Springer paris Berlin Heidelberg New-York

© Springer-Verlag France, Paris, 2008
Imprimé en France

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionné par la loi pénale sur le copyright.
L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.
La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'usager de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Nadia Ouddane
© Image de couverture : BSIP

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Liste des auteurs

Bensalah Karim
Service d'urologie
CHU Pontchaillou
2, rue Henri-Le-Guilloux
35033 Rennes cedex 9 et Université de Rennes
35000 Rennes, France

Corréas Jean-Michel
Service d'urologie
Hôpital Necker-Enfants malade
149-161 rue de Sèvre
75743 Paris cedex 15, France

Crepel Maxime
Service d'urologie
CHU Pontchaillou
2, rue Henri-Le-Guilloux
35033 Rennes cedex 9 et Université de Rennes
35000 Rennes, France

Culine Stéphane
Département d'oncologie médicale
Centre régional de lutte contre le cancer Val d'Aurelle
Parc Euromédecine
34298 Montpellier cedex 5, France

Danzon Arlette
Registre des tumeurs du Doubs
CHU Saint Jacques
2, place Saint-Jacques
25030 Besançon cedex
Réseau français des registres de cancer FRANCIM
Faculté de médecine
Unité Inserm 558
37, allées Jules-Guesde
31073 Toulouse cedex, France

Escudier Bernard
Institut Gustave Roussy
Villejuif
39, rue Camille-Desmoulins
94805 Villejuif, France

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Fergelot Patricia
Département de biochimie et génétique moléculaire
CHU Pontchaillou
2, rue Henri-Le-Guilloux
35033 Rennes cedex 9, France

Fernandez Frédéric
Service d'Urrologie
CHU Strasbourg
1, place de l'Hôpital
67091 Strasbourg cedex, France

Hutterer Georges C.
Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit
Université de Montréal,
Montréal, Québec, Canada

Jacqmin Didier
Service d'Urrologie
CHU Strasbourg
1, place de l'Hôpital
67091 Strasbourg cedex, France

Jewett Michael A. S.
Division of Urology
Department of Surgical Oncology
Princess Margaret Hospital and the University Health Network
University of Toronto
Ontario, Canada

Karakiewicz Pierre
Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit
Université de Montréal
Montréal, Québec, Canada

Klatte Tobias
Department of Urology
David Geffen School of Medicine at UCLA
University of California-Los Angeles
Los Angeles, CA, États-Unis

Lang Hervé
Service d'Urrologie
CHU Strasbourg
1, place de l'Hôpital
67091 Strasbourg cedex, France

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Lechevallier Éric
Service d'urologie
Hôpital Salvator
249, boulevard de Sainte-Marguerite
13274 Marseille, France

Mejean Arnaud
Service d'urologie
Hôpital Necker-Enfants malade
149-161 rue de Sèvre
75743 Paris cedex 15, France

Mouracadé Pascal
Service d'Urrologie
CHU Strasbourg
1, place de l'Hôpital
67091 Strasbourg cedex, France

Négrier Sylvie
Université de Lyon et centre Léon Bérard
Medical Oncology Dept et Inserm unité 590
28, rue Laennec
69373 Lyon Cedex 08, France

Oudard Stéphane
Département d'oncologie médicale
Hôpital Européen Georges Pompidou
20, rue Leblanc
75015 Paris, France

Pantuck Allan J.
Department of Urology
David Geffen School of Medicine at UCLA
University of California-Los Angeles
Los Angeles, CA, États-Unis

Patard Jean-Jacques
Service d'urologie
CHU Pontchaillou
2, rue Henri-Le-Guilloux
35033 Rennes cedex 9 et université de Rennes
35000 Rennes, France

Pouessel Damien
Département d'oncologie médicale
Centre régional de lutte contre le cancer Val d'Aurelle
Parc Euromédecine
34298 Montpellier cedex

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Ravaud Alain
Département d'oncologie médicale
CHU Bordeaux, hôpital Saint-André
1, rue Jean-Burguet
33000 Bordeaux, France

Rioux-Leclercq Nathalie
Service d'anatomie et de cytologie pathologiques
Pôle Cellules et Tissus
CHU Pontchaillou
2, rue Henri-Le-Guilloux
35033 Rennes cedex 9, France

Robert Caroline
Institut Gustave Roussy
Villejuif
39, rue Camille-Desmoulins
94805 Villejuif, France

Roy Catherine
Service de radiologie
CHU Strasbourg, 1
place de l'Hôpital
67091 Strasbourg cedex, France

Salomon Laurent
Service d'urologie
CHU Henri-Mondor
Avenue du Maréchal-de-Lattre de Tassigny
94000 Créteil, France

Veillard David
Service d'épidémiologie et de santé publique
Hôpital Pontchaillou - CHU de Rennes
2, avenue Henri-Le-Guilloux
35033 Rennes cedex, France

Michel Velten
Laboratoire d'épidémiologie et de santé Publique
Registre des cancers du Bas-Rhin
Faculté de médecine
Université Louis Pasteur
11, rue Humann
67085 Strasbourg
Réseau français des registres de cancer FRANCIM
Faculté de médecine
Unité Inserm 558
37 allées Jules-Guesde
31073 Toulouse cedex, France

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Verhœst Gregory
Département d'oncologie médicale
Centre régional de lutte contre le cancer Val d'Aurelle
Parc Euromédecine
34298 Montpellier cedex 5, France

Volpe Alessandro
Division of Urology
San Luigi Hospital
Orbassano
University of Turin, Italy

Wagner Bernard
Service d'Urrologie
CHU Strasbourg
1, place de l'Hôpital
67091 Strasbourg cedex, France

www.lemanip.com

www.lemanip.com

SOMMAIRE

Principaux indicateurs et facteurs de risque de cancer du rein
David Veillard, Arlette Danzon et Michel Velten 13

Quelles voies moléculaires pour quelle histologie ?
Nathalie Rioux-Leclercq et Patricia Fergelot 35

Comment prédire le risque évolutif chez les patients atteints d'un cancer du rein ?
Pierre Karakiewicz, Gregory Verhœst et Georges C. Hutterer 57

Peut-on surveiller les petites tumeurs rénales ?
Alessandro Volpe, Maxime Crepel et Michael A. S. Jewett 71

Quelle place pour les traitements mini-invasifs ?
Arnaud Mejean et Jean-Michel Corréas 85

La taille tumorale limite-t-elle encore les indications de la néphrectomie partielle en 2007 ?
Maxime Crepel, Karim Bensalah et Jean-Jacques Patard 97

La néphrectomie partielle laparoscopique va-t-elle remplacer la néphrectomie partielle ouverte ?
Laurent Salomon 107

Quelle stratégie chirurgicale dans les cancers du rein localement avancés ?
Hervé Lang, Didier Jacqmin, Catherine Roy, Frédéric Fernandez, Bernard Wagner et Pascal Mouracadé 117

Quelle place pour les stratégies médicales adjuvante et néoadjuvante en phase localisée ?
Jean-Jacques Patard, Alain Ravaud et Stéphane Oudard 141

Comment rationaliser le suivi après traitement local ?
Tobias Klatte, Maxime Crepel et Allan J. Pantuck 153

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Gratuittement

www.lemanip.com

Radiologie et imagerie medicale

Livres,memoires,rapport de stage,courses,radiologie conventionnelle,Scanner,TDM,IRM,Scintigraphie, Medecine nucleaire,Radiotherapie,Radiologie Interventionnelle,Oncologie,Clichees,Cas interpretes,exposes,medecine

https://www.lemanip.com/

www.lemanip.com

Reste-t-il une place pour l'immunothérapie dans la prise en charge des stades métastasiques ?
Sylvie Négrier *169*

Quelle place pour la chirurgie en phase métastasique ?
Éric Lechevallier *175*

Les traitements antiangiogéniques modifient-ils l'histoire naturelle de la maladie en phase métastasique ?
Damien Pouessel et Stéphane Culine *183*

Comment gérer au mieux la toxicité des traitements antiangiogéniques ?
Bernard Escudier et Caroline Robert *197*

La guérison du cancer du rein métastasique est-elle envisageable ?
Bernard Escudier *207*

www.lemanip.com

www.lemanip.com

Principaux indicateurs et facteurs de risque de cancer du rein

D. Veillard, A. Danzon et M. Velten

www.lemanip.com

Objectif pédagogique

Connaître les méthodes d'analyse et les données disponibles concernant l'incidence, la mortalité, la survie et les facteurs de risque du cancer du rein en France.

Points importants

- L'incidence du cancer du rein augmente régulièrement, en France, chez les hommes comme chez les femmes, le sex-ratio se maintenant à environ 2 en défaveur des hommes.
- La mortalité reste globalement stable, avec une surmortalité, par rapport à la population standard de référence, surtout pour les stades avancés.
- Concernant ces deux indicateurs, des disparités non négligeables persistent selon les régions et les départements alors que la situation globale française ne présente pas de différence significative par rapport à la plupart des autres pays européens.
- La survie, qui est surtout liée à l'âge et au stade au diagnostic, s'est améliorée, plaçant la France dans une position favorable à l'échelle de l'Europe.
- Le cancer du rein est une maladie dont les causes sont multifactorielles, plusieurs facteurs de risque (d'origine génétique et liés aux comportements individuels) étant désormais identifiés, d'autres, suspectés (notamment professionnels et liés à l'environnement), devant faire l'objet de recherche complémentaires.

Références clés

- Remontet L, Estève J, Bouvier AM *et al.* (2003) Incidence et mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Rev Épidemiol Santé Publique 51: 3-30
- Velten M, Grosclaude P (2007) Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres du réseau FRANCIM. Springer-Verlag France.
- McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE *et al.* (2006) Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. Semin Oncol 33(5): 527-33
- Pairon JP, Borchard P, Le Bourgeois, JP *et al.* Les cancers professionnels. Éditions Margaux Orange, Paris.

www.lemanip.com

Incidence et mortalité du cancer du rein en France

Comment mesure-t-on l'incidence et la mortalité ?

Incidence et mortalité sont des indicateurs de la surveillance épidémiologique des cancers. L'incidence et la mortalité mesurent respectivement la fréquence de survenue des nouveaux diagnostics et celle des décès par cancer dans une population définie. Ces mesures se présentent sous forme d'effectifs (nombre de cas incidents ou de décès), de taux bruts (effectifs rapportés à la population étudiée) ou de taux standardisés. Les taux standardisés selon l'âge (c'est-à-dire calculés en utilisant la distribution d'une population de référence) permettent de comparer le risque de nouveau diagnostic ou de décès par cancer entre des populations ayant des structures d'âge différentes.

Mesure de l'incidence des cancers par les registres

Ces structures effectuent le recensement exhaustif et continu des nouveaux cas de cancer chez des patients résidant dans un territoire géographiquement défini, quel que soit le lieu de leur prise en charge[1]. En France métropolitaine, environ 15 % du territoire est couvert par un registre : 11 registres généraux qui recensent tous types de cancer et 12 registres spécialisés dont deux registres nationaux de l'enfant. Trois nouveaux registres généraux font actuellement l'objet d'une étude de faisabilité. Le tableau I décrit la population couverte par ces registres et leur ancienneté. Les registres français qualifiés[2] sont regroupés au sein du réseau français des registres de cancer FRANCIM. Les données produites sont rassemblées dans une base de données commune[3].

Les sources de données principales des registres sont les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques publics et privés, les hôpitaux et cliniques et les fichiers de l'Assurance maladie. Les registres français suivent des règles conformes aux recommandations du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)[4] et du Réseau européen des registres de cancer (ENCR) (1). La Classification internationale des maladies appliquée à l'oncologie, 3e édition (CIM-O3), est utilisée pour le codage du site anatomique et de la morphologie des cancers (2). Enfin, les registres français suivent des règles strictes concernant la confidentialité, la sécurité des

1. Selon l'arrêté du 6 novembre 1995, relatif au Comité National des Registres « Un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche ou de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées. »
2. La qualification est délivrée tous les quatre ans, après évaluation, par le Comité National des Registres. Le financement des registres par l'Institut de Veille Sanitaire est conditionné par cette qualification.
3. Cette base de données regroupe au 30 juin 2006, des informations décrivant 614 613 tumeurs soit l'ensemble des données d'incidence collectées depuis leur création par les registres. Cette base est gérée par le service de statistique des Hospices Civils de Lyon (HCL).
4. Les données issues des registres sont publiées dans « Cancer incidence in five continents Vol. VIII » et GLOBOCAN 2002 et consultables sur : http://www-dep.iarc.fr/

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau I - Situation en 2007 des registres de cancer français.

Registres généraux	Population	Création
Calvados*	640 000	1978
Doubs	505 557	1978
Gironde*	1 328 758	2006
Hérault	896 441	1986
Isère	1 085 000	1979
Loire-Atlantique - Vendée	1 500 000	1998
Manche	483 000	1994
Bas-Rhin	1 030 000	1975
Haut-Rhin	671 000	1988
Somme	550 000	1982
Tarn	420 000	1982
Registres en cours d'étude de faisabilité		
Limousin		
Nord (Lille)		
Île-de-France		
Hors métropole		
Nouvelle-Calédonie	197 000	
Polynésie française	220 000	
Martinique	360 000	1982
Guyane		
Réunion		
Registres spécialisés		
Digestif Bourgogne	1 050 000	1976
Digestif Calvados	642 000	1978
Digestif Finistère		
Hémopathies malignes Côte d'or	507 000	1980
Hémopathies malignes Gironde	1 328 758	2002
Hémopathies malignes Basse Normandie		2002
Cancer du sein et gynécologique Côte d'Or	507 000	1982
Système nerveux central en Gironde	1 328 758	2000
Multicentrique des mésothéliomes pleuraux		
Thyroïde Marne-Ardennes		1980
Registres pédiatriques		
Leucémies enfant – national	10 800 000	1990
Tumeurs solides enfant – national	10 800 000	2002

* Département associant registres général et registres spécialisés. Source : réseau français des registres de cancer FRANCIM.

données et l'information aux patients selon les recommandations de la Commission nationale informatique et liberté (CNIL)[5].

Concernant les résultats publiés sur le cancer du rein à partir des registres, il est important de préciser qu'ils regroupent les tumeurs invasives du parenchyme rénal et

5. Délibération n° 03-053 du 27 novembre 2003 portant adoption d'une recommandation relative au traitements de données à caractère personnel mis en œuvre par les registres de cancer. Cette recommandation est imprimable sur : http://www.cnil.fr/index.php?id=1355&delibuid.=11&cHash=dd9fd04bde

www.lemanip.com
www.lemanip.com

celles des voies excrétrices. Cela résulte du fait que le cancer du rein et des autres organes urinaires (sauf la vessie) représentaient une seule catégorie de cancer dans la Classification internationale des maladies version 9 (CIM-9) et la Classification internationale des maladies appliquée à l'oncologie, 1re édition (CIMO-1). Ce regroupement a été conservé, en particulier car la mortalité ne peut pas être détaillée par sous-localisation. Les cancers du parenchyme rénal représentent environ 80 % de l'ensemble des tumeurs du rein et des voies excrétrices.

Les résultats issus des registres sont publiés régulièrement par chaque registre et par FRANCIM. Ces résultats servent de référence pour réaliser des estimations d'incidence à l'échelle nationale.

Mesure de la mortalité par cancer à partir des informations issues des causes de décès inscrites sur les certificats de décès

Contrairement à l'incidence, tout le territoire national est couvert. Le Cepi-DC de l'INSERM gère et publie les données de mortalité. L'Institut de veille sanitaire (InVS) publie les données observées de mortalité par cancer[6].

Principales données disponibles

Nombre de cas, taux bruts et standardisés selon le sexe et situation par rapport aux autres cancers (tableau II) (figs. 1 et 2)

Selon le rapport FRANCIM/InVS (3), en France, en 2000, le nombre de nouveaux cas de cancers du parenchyme rénal et des voies excrétrices, à l'exclusion de la vessie, était estimé à 8 293 dont 5 306 chez l'homme (64 %) et 2 987 chez la femme (36 %). Cette fréquence le situait au 7e rang des cancers chez l'homme et au 9e chez la femme. Il représentait 3 % des cancers incidents. Les taux d'incidence standardisés (référence à la population mondiale de l'Organisation mondiale de la santé) étaient respectivement de 12,2 et de 5,7 pour 100 000 chez l'homme et chez la femme. Selon l'étude

Tableau II - Principaux indicateurs.

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	18,6	17,1	12,2	5 306
	Femme	9,9	7,7	5,7	2 987
Mortalité	Homme	8,2	7,1	4,6	2 329
	Femme	4,2	2,6	1,7	1 278

6. Mortalité observée par cancer en France et dans 22 régions métropolitaines. Situation pour la période 1998-2002 et évolution entre 1983-1987 et 1998-2002 : http://www.invs.sante.fr/cancer_1983_2002/default.htm

www.lemanip.com
www.lemanip.com

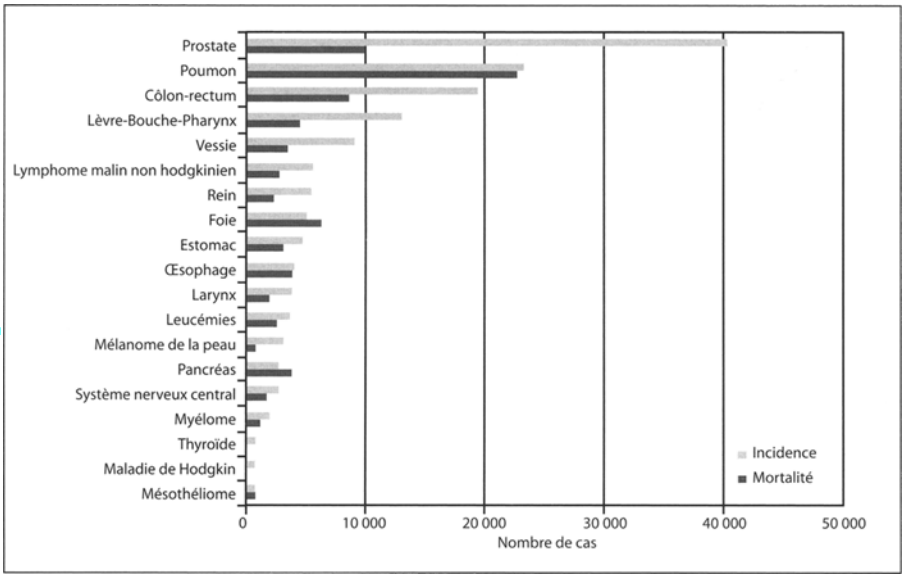


Fig. 1 - Cas incidents et décès estimés chez l'homme, en France en 2000, classés par ordre de fréquence décroissante de l'incidence.

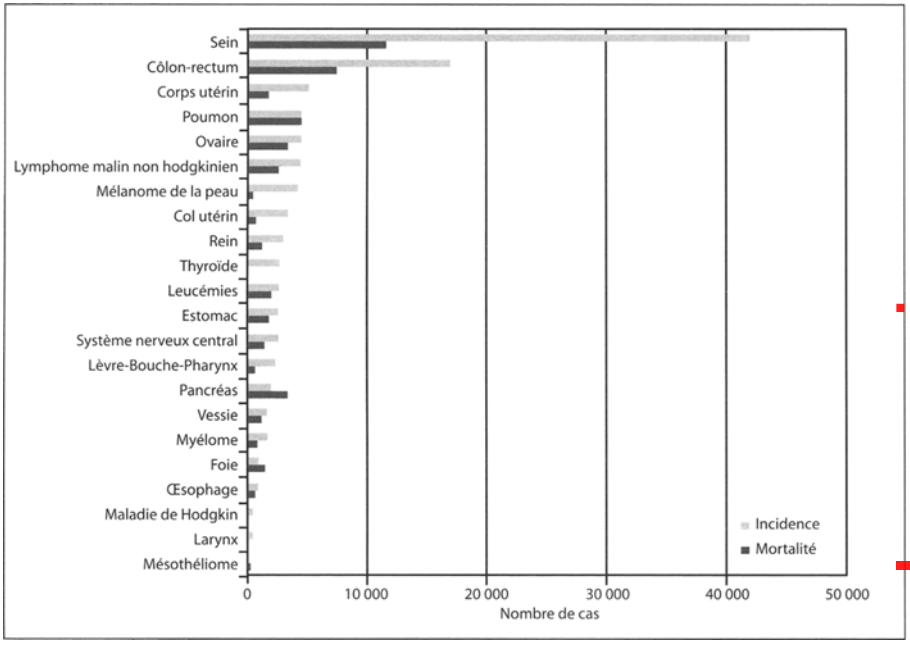


Fig. 2 - Cas incidents et décès estimés chez la femme, en France en 2000, classés par ordre de fréquence décroissante de l'incidence.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

réalisée spécifiquement sur les cancers du parenchyme rénal à partir de sept registres, le nombre de nouveaux cas était estimé à 6 482 en 2000 (4).

Pour la même année, avec 3 607 décès dont 65 % chez l'homme, ce cancer se situait au 12e rang de l'ensemble des décès par cancer chez l'homme et chez la femme. Il représentait 2,4 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés étaient de 4,6 et 1,7 pour 100 000 respectivement chez l'homme et chez la femme.

Variations selon l'âge et le sexe (tableaux III et IV) (fig. 3)

Selon le rapport FRANCIM/InVS, l'âge médian au diagnostic était de 67 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme. Les taux d'incidence commençaient à s'accroître dès 35 ans pour atteindre un maximum entre 70 et 74 ans chez l'homme et entre 75 et 79 ans chez la femme. À l'inverse, les taux de mortalité spécifiques selon l'âge ne cessaient de croître et croisaient les courbes d'incidence après 80 ans.

Dans la tranche d'âge des 0-14 ans, avec 72 nouveaux cas, le cancer du rein se situait au 4e rang des cancers chez le garçon (après les leucémies, les tumeurs du système nerveux central et le lymphome malin non hodgkinien) et avec 69 nouveaux cas au 3e rang chez la fille (après les leucémies et les tumeurs du système nerveux central). Ces cancers correspondent principalement au néphroblastome.

Tableau III - Nombres estimés de cas et de décès par tranche d'âge et par sexe en France en 2000.

Âge	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Total
Cas incidents estimés																	
Homme	72	5	6	12	29	79	161	310	509	495	634	904	929	706	276	179	5 306
Femme	69	7	9	14	22	38	76	144	231	230	294	396	495	518	224	220	2 987
Décès estimés																	
Homme	4	1	2	3	5	14	32	68	130	153	226	339	416	422	233	281	2 329
Femme	5	1	1	2	4	7	15	30	48	53	78	123	187	241	169	314	1 278

Tableau IV - Taux estimés pour 100 000 personnes/années par tranche d'âge et par sexe en France en 2000.

Âge	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Total
Taux d'incidence estimés																	
Homme	1,3	0,3	0,3	0,6	1,4	3,6	7,7	15,0	24,3	35,4	49,4	73,1	86,3	83,8	71,5	51,1	18,6
Femme	1,3	0,4	0,5	0,7	1,0	1,7	3,5	6,8	11,0	16,2	21,3	27,3	35,4	41,2	33,5	24,1	9,9
Taux de mortalité estimés																	
Homme	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,6	1,5	3,3	6,2	10,9	17,6	27,4	38,6	50,1	60,4	79,8	8,2
Femme	0,1	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,7	1,4	2,3	3,7	5,6	8,5	13,4	19,1	25,3	34,3	4,2

www.lemanip.com
www.lemanip.com

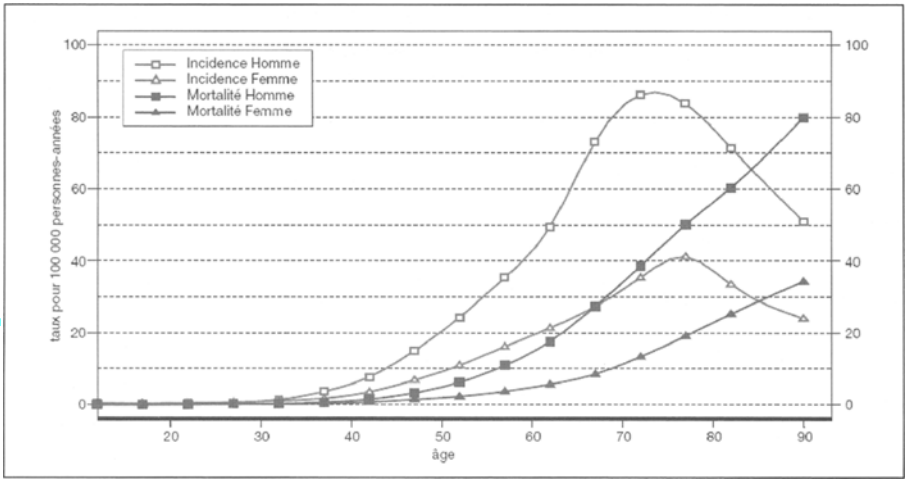


Fig. 3 - Incidence et mortalité estimées par âge pour l'année 2000.

Incidence selon le stade au diagnostic (tableau V)

Les registres français produisent des résultats d'incidence selon le stade d'extension au diagnostic en réalisant des études spécifiques sur échantillon avec recueil, dans les dossiers médicaux, de variables supplémentaires par rapport au recueil de routine. En effet, l'évaluation du stade à des fins de recherche nécessite une méthodologie rigoureuse car le recueil de données se heurte à l'imprécision, voire à l'absence de cette information dans les dossiers médicaux. Pour l'évaluation du statut métastatique du patient, il est nécessaire de prendre en compte le bilan d'extension réalisé.

Ainsi, une évaluation rigoureuse du stade a été réalisée dans l'étude de l'incidence et de la prévalence des cancers du parenchyme rénal (4). Sur 597 cas de cancers à cellules rénales, diagnostiqués en 2000, 44 % des cas étaient de stade 1, 10 % de stade 2, 18 % de stade 3, 25 % de stade 4 et pour 3 % des cas, le stade était non évaluable. C'est la 5e version de la classification TNM qui a été utilisée pour cette évaluation. Les stades 4 correspondaient à des cas d'emblée métastatiques ou avec envahissement ganglionnaire ou avec une tumeur pT4, c'est-à-dire franchissant le fascia de Gérota. La distribution des cas incidents selon le stade n'était pas significativement différente entre hommes et femmes. En revanche, on observait une différence significative ($p = 0{,}001$) de la distribution du stade selon l'âge : la fréquence des stades 4 et inconnus était plus importante chez les patients de 80 ans et plus que chez les patients des autres classes d'âge.

Ces résultats sont comparables à ceux du *SEER*[7] *program* pour les données d'incidence 1998-2002, à la réserve près que les résultats du SEER associent les cancers du parenchyme rénal à ceux du bassinet : 53 % des cancers du rein et du bassinet étaient

7. Surveillance, Epidemiology and End Results program: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html?statfacts_page=kidrp.html&x=13&y=16

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau V - Distribution du stade pTNM selon l'âge et le sexe des patients.

		Nombre de cas selon le stade (%)	Nombre de cas selon la classe d'âge et selon le stade (%)					Nombre de cas selon le sexe et selon le stade (%)		
Stade pTNM	Nombre de cas $n = 597$		< 60 $n = 175$	60 – 69 $n = 167$	70 – 79 $n = 191$	80 et plus $n = 64$		Homme $n = 403$	Femme $n = 194$	
Stade 1	264	44	51	50	39	28	$p =$ 0,001	43	46	NS
Stade 2	60	10	13	11	7	8		11	9	
Stade 3	108	18	17	16	24	9		17	20	
Stade 4	150	25	19	23	27	48		26	24	
Stade X	15	3	0	2	4	6		3	1	

Source : étude FRANCIM « Épidémiologie des cancers du parenchyme rénal en France, incidence en 2000 et estimation de la prévalence en 2004 ».

diagnostiqués à un stade localisé, 20 % présentaient une dissémination régionale et 22 % étaient diagnostiqués à un stade métastatique. Pour 5 % des cas, l'information était inconnue.

Tendances évolutives de l'incidence et de la mortalité de 1980 à 2000 pour le cancer du rein et par rapport à celles des autres cancers (tableau VI) (fig. 7)

Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas de cancer du parenchyme rénal et des voies excrétrices est passé de 2 481 à 5 306. Chez l'homme, cette augmentation correspond à un taux annuel moyen d'évolution de 2,70 %, ce qui situe ce cancer au 7e rang parmi les cancers dont l'incidence a augmenté ces vingt dernières années. Chez la femme, ce taux est de 3,74 %, ce qui situe ce cancer au 5e rang. Le risque d'être atteint de ce cancer augmente, pour les deux sexes, entre les cohortes de naissance les plus anciennes et les plus récentes.

Dans le même temps, la mortalité n'a augmenté que très légèrement.

Selon des études réalisées à partir des données du *SEER program* une partie de l'augmentation de l'incidence des cancers à cellules rénales serait liée à l'augmentation de l'incidence des tumeurs de petite taille par la réalisation précoce ou fortuite d'examens d'imagerie (5, 6). Dans le même temps, il n'est pas noté de diminution de l'incidence des cancers de stade avancé. Les résultats présentés ci-dessus montrent une proportion élevée, en France, de cancers de stade 4 (25 %), notamment chez les personnes âgées (4). Les résultats de cette étude serviront de référence pour de nouvelles études destinées à vérifier si les tendances américaines sont également constatées en France.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau VI - Nombres estimés de cas et de décès en France selon l'année.

		1980	1985	1990	1995	2000
Incidence	Homme	2 481	2 967	3 587	4 401	5 306
	Femme	1 208	1 517	1 895	2 382	2 987
Mortalité	Homme	1 465	1 655	1 867	2 113	2 329
	Femme	928	1 017	1 115	1 211	1 278

Variations géographiques, en France, de l'incidence et de la mortalité (figs. 4-6)

Une comparaison de l'incidence et de la mortalité entre départements couverts par un registre pour la période 1993-1997 est présentée dans le rapport FRANCIM/InVS. Les taux standardisés d'incidence les plus élevés et supérieurs à l'estimation nationale sont ceux du Bas-Rhin et du Haut-Rhin chez les hommes. Chez les femmes, se rajoutent à ces deux départements, la Somme et le Tarn. Les départements ayant les taux les plus bas sont le Tarn pour les hommes, l'Hérault et l'Isère pour les femmes.

Concernant la mortalité, pour la période 1998-2002, une comparaison entre régions est présentée sur le site de l'InVS pour différents indicateurs : effectifs, taux standardisés pour la mortalité générale et pour la mortalité prématurée (avant 65 ans), années potentielles de vie perdue. Nous présentons dans cette partie les résultats des taux standardisés (référence population mondiale) (figs. 5 et 6)[8]. Chez les hommes, les régions ayant un taux supérieur ou égal de 20 % à la moyenne nationale sont l'Alsace, la Champagne-Ardenne et la Picardie. La région Île-de-France est la seule à présenter un taux inférieur ou égal à 20 % du taux national. Chez les femmes, l'Alsace et la Lorraine sont les plus touchées et la région Rhône-Alpes la moins touchée. Ces disparités régionales sont significativement différentes pour les deux sexes ($p < 0{,}0001$).

Incidence en France par rapport à la moyenne européenne

Selon la base de données GLOBOCAN présentant des estimations d'incidence en 2002 fondées sur les derniers résultats publiés par le CIRC (1997), la France se situait en dessous de la moyenne des pays de l'Europe de l'Ouest (Autriche, Belgique, Allemagne Luxembourg, Pays-Bas, Suisse)[9].

8. Mortalité observée par cancer en France et dans 22 régions métropolitaines. Situation pour la période 1998-2002 et évolution entre 1983-1987 et 1998-2002 : http://www.invs.sante.fr/cancer_1983_2002/default.htm

9. Les données issues des registres sont publiées dans « Cancer incidence in five continents Vol. VIII » et GLOBOCAN 2002 et consultables sur : http://www-dep.iarc.fr/

www.lemanip.com
www.lemanip.com

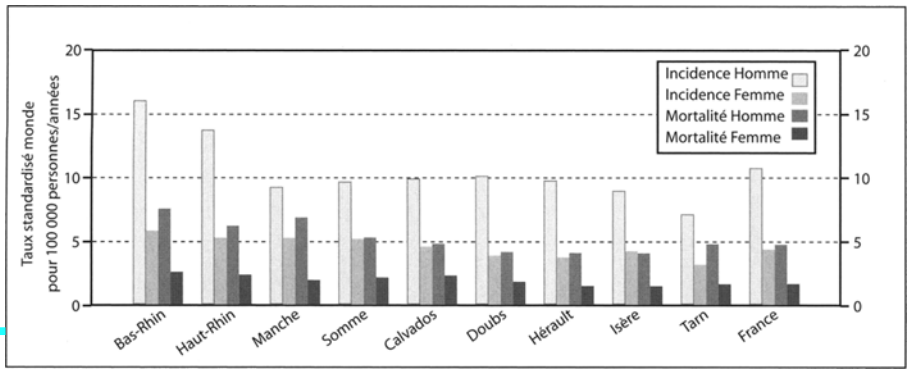
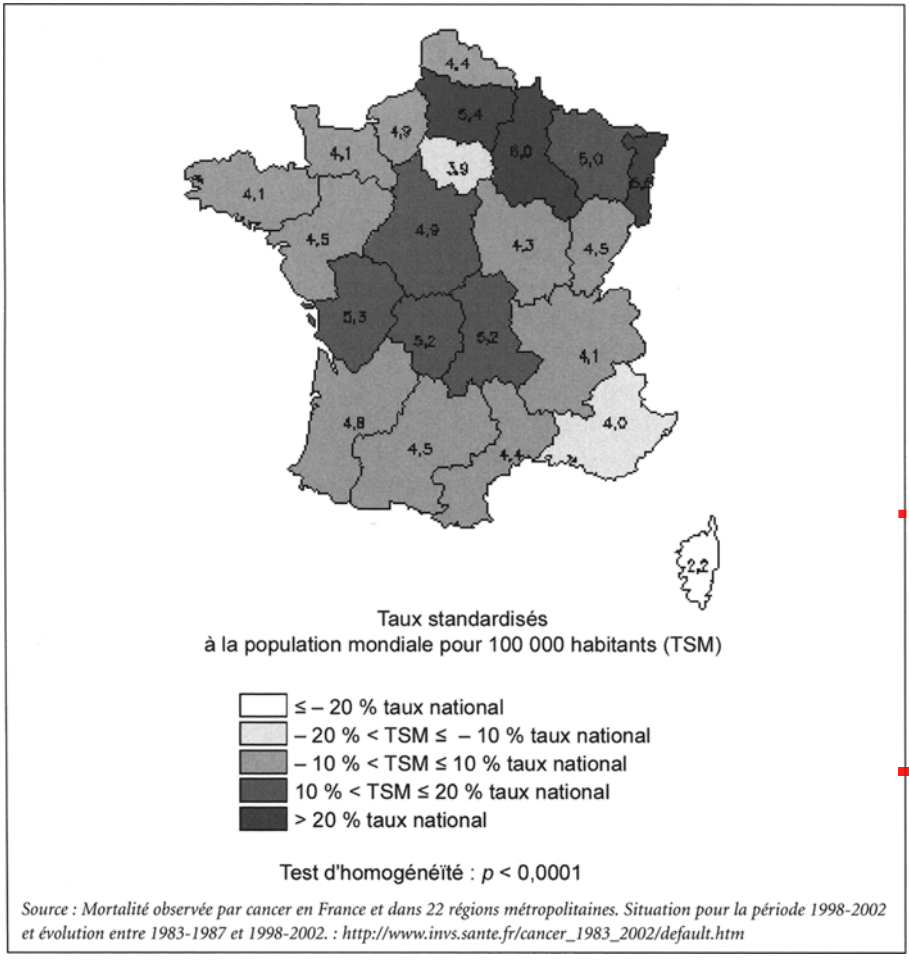


Fig. 4 - Comparaison entre registres 1993-1997.



Source : Mortalité observée par cancer en France et dans 22 régions métropolitaines. Situation pour la période 1998-2002 et évolution entre 1983-1987 et 1998-2002. : http://www.invs.sante.fr/cancer_1983_2002/default.htm

Fig. 5 - Taux standardisés de mortalité (population de référence mondiale) par région, période 1998-2002 chez les hommes.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

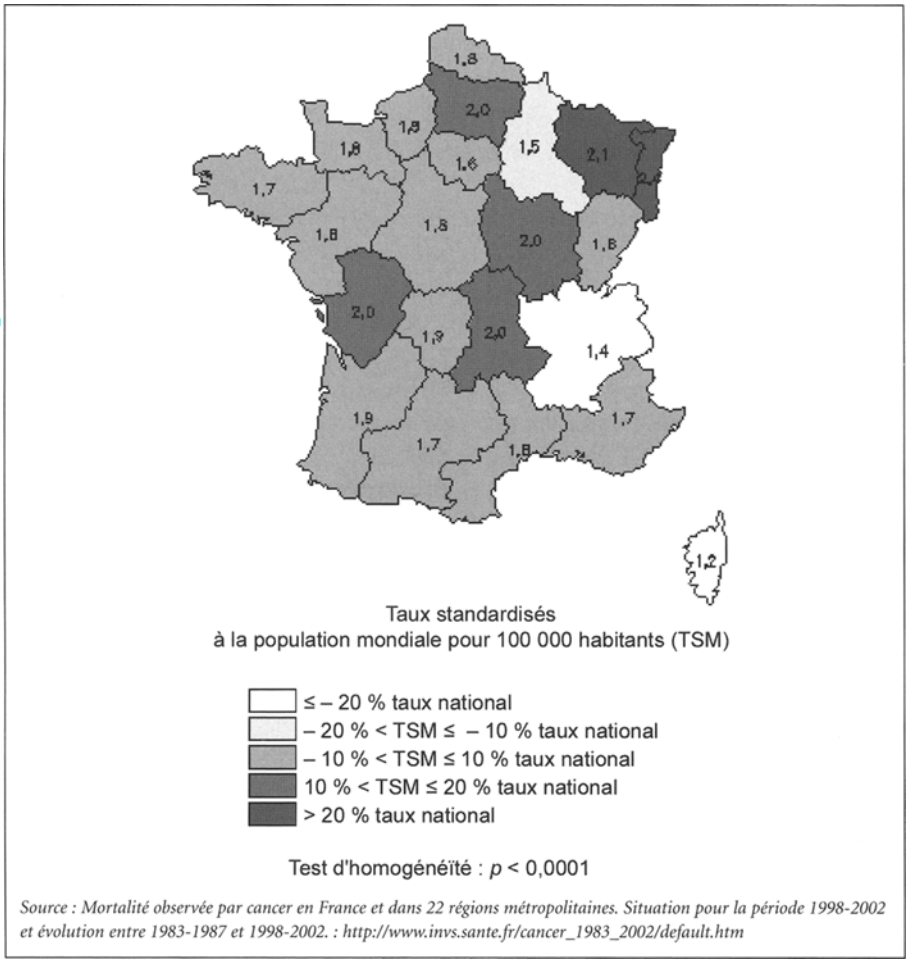


Fig. 6 - Taux standardisés de mortalité (population de référence mondiale) par région, période 1998-2002 chez les femmes.

Données de survie du cancer du rein en France

Comment analyse-t-on la survie ?

Le terme « survie » désigne la probabilité d'être en vie à un instant donné après un événement initial précisément défini, habituellement la date de diagnostic de l'affection considérée. La survie est donc comprise entre 0 et 1 et on l'exprime souvent sous la forme d'une proportion (l'emploi abusif du terme « taux de survie », parfois

www.lemanip.com
www.lemanip.com

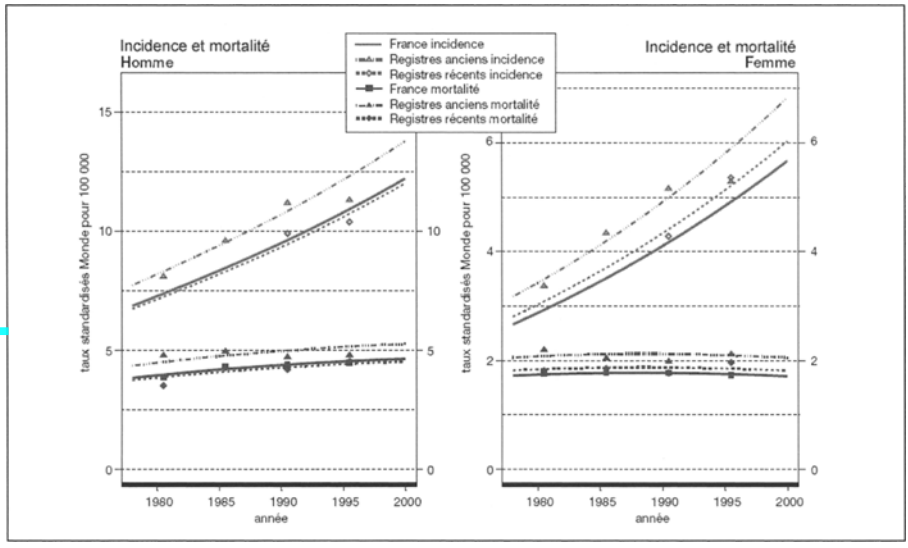


Fig. 7 - Tendance chronologique.

rencontré, n'est pas recommandé). La survie brute correspond à la survie observée dans le groupe de sujets étudié, quelle que soit la cause de décès. La survie spécifique correspond à la survie observée en ne tenant compte que des décès liés directement ou indirectement à la maladie étudiée. Cette méthode, qui permet de mieux approcher l'impact réel de la maladie sur l'évolution, est d'application délicate car elle nécessite de pouvoir classer avec certitude chaque décès selon qu'il est lié à la maladie ou non. Pour des raisons pratiques, elle est impossible à utiliser sur des populations de grande taille telles que celles analysées par les registres. Même pour des séries hospitalières homogènes suivies de façon standardisée, la détermination de la cause exacte du décès peut s'avérer difficile dans une proportion non négligeable de cas. Pour tenir compte des autres causes de décès qui affectent les sujets atteints de la maladie étudiée, il est possible d'utiliser la méthode de la survie relative qui consiste, selon différents modèles, à tenir compte de la mortalité attendue dans la population indemne de la maladie, de même âge, de même sexe et considérée pendant la même période que les sujets malades (7). Ainsi, on peut retrancher du taux de mortalité observé le taux de mortalité attendu en l'absence de la maladie, ce qui conduit à l'estimation du taux de mortalité en excès lié à la maladie. La survie relative peut ainsi être considérée comme le rapport entre la survie observée et la survie attendue en l'absence de maladie.

Lorsqu'il n'est pas tenu compte de la mortalité par d'autres causes, on parle de survie brute. Elle est habituellement estimée par la méthode Kaplan-Meier, de manière à tenir compte des données censurées, ce qui permet, notamment, d'éviter d'exclure les sujets toujours en vie à la date de point retenue pour l'analyse (8).

Lorsqu'on veut analyser l'influence des facteurs susceptibles de faire varier la survie, des modèles multivariés, tels que le modèle de Cox sont utilisés (9). Des modèles adaptés permettent de mener les mêmes analyses pour la survie relative.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Il convient donc d'être attentif à la méthode qui a été utilisée lorsqu'il s'agit de comparer les résultats de plusieurs analyses de survie. Pour comparer plusieurs populations, dont les structures d'âge peuvent différer, on applique habituellement en plus une méthode de standardisation sur une population de référence, afin de permettre des comparaisons ajustées sur l'âge (10).

Principaux résultats disponibles : survie brute et relative des patients atteints de cancer du parenchyme rénal

Les registres de cancer du réseau FRANCIM ont réalisé une étude de la survie des patients atteints de cancer en France (11). Les résultats présentés dans cet ouvrage pour les tumeurs infiltrantes du parenchyme rénal (hors lymphomes) portent sur les cas incidents de 10 registres généraux des cancers, diagnostiqués entre le 1er janvier 1989 et le 31 décembre 1997. Les survies brute et relative à 5 ans était respectivement de 54 et de 63 %.

Variations de la survie selon le sexe (tableau VII)

Chez les femmes, les survies relatives à 1 an, 3 ans et 5 ans était respectivement de 80, 69 et 64 %. Chez les hommes, elles étaient de 80, 68 et 63 %. En analyse multivariée, après prise en compte de l'âge, de l'année de diagnostic et du département de résidence, il se confirmait que la survie était significativement moins bonne chez les hommes que chez les femmes, la différence de 3 % en faveur des femmes restant toutefois modeste.

Tableau VII - Survie brute et relative (%) à 1, 3 et 5 ans en fonction du sexe.

	1 an		3 ans		5 ans	
	brute	**relative**	**brute**	**relative**	**brute**	**relative**
Homme	77 (75-78)	80 (78-81)	61 (59-63)	68 (66-70)	52 (50-54)	63 (60-65)
Femme	77 (75-79)	80 (78-81)	63 (61-65)	69 (66-71)	56 (54-58)	64 (61-66)
Tous	77 (76-78)	80 (78-81)	62 (61-63)	68 (67-70)	54 (52-55)	63 (62-65)

Variations de la survie selon l'âge (fig. 8)

La survie brute et relative variait selon l'âge au diagnostic. Les sujets âgés de 75 ans et plus présentaient une survie relative nettement inférieure aux sujets plus jeunes. La survie relative à 5 ans des classes d'âge les plus extrêmes variait de 51 % pour les 75 ans et plus à 77 % pour les 15-45 ans. Cet effet de l'âge au diagnostic était confirmé en analyse multivariée.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

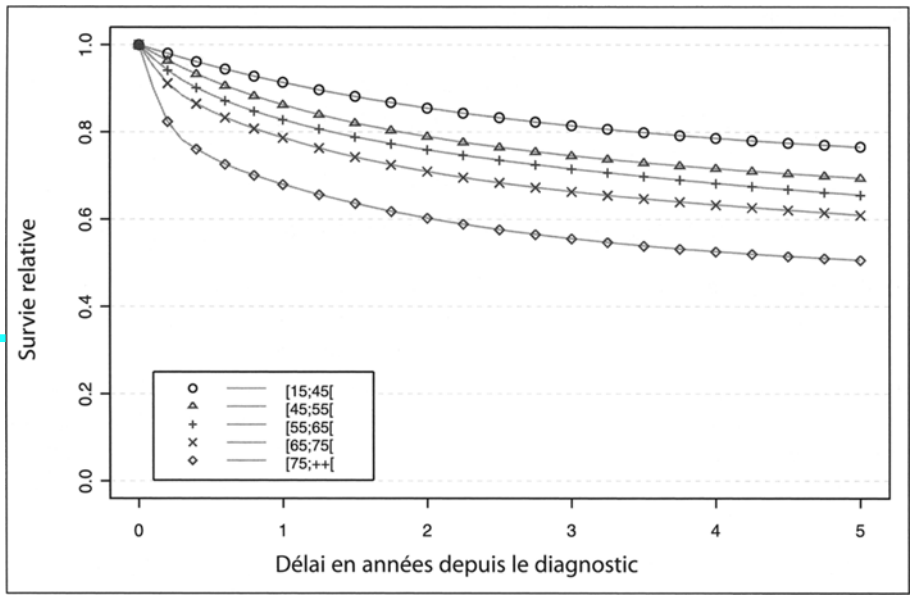


Fig. 8 - Survie relative selon l'âge.

Variations de la survie selon la période (tableau VIII)

Les variations de la survie selon la période ont été analysées selon 3 périodes de 3 ans : 1989-1991, 1992-1994, 1995-1997. La survie relative à 5 ans passait de 61 à 64 % entre la première et la dernière période. Chez les femmes, l'amélioration était plus nette que chez les hommes. En effet, la survie passait de 60 à 66 % chez les femmes, alors qu'elle ne passait que de 59 à 61 % chez les hommes. L'analyse multivariée confirmait cet effet de la période.

Tableau VIII - Survie brute et relative (%) à 1, 3 et 5 ans en fonction de la période de diagnostic.

	1 an		3 ans		5 ans	
	brute	**relative**	**brute**	**relative**	**brute**	**relative**
[1989;1991]	76 (74-78)	79 (76-81)	60 (57-62)	66 (63-68)	52 (49-55)	61 (58-64)
[1992;1994]	76 (74-78)	79 (76-81)	63 (61-66)	69 (67-72)	55 (52-57)	64 (61-66)
[1995;1997]	78 (76-80)	81 (79-83)	63 (61-65)	70 (67-72)	54 (52-56)	64 (61-67)
Tous	77 (76-78)	79 (78-81)	62 (60-63)	68 (67-70)	54 (52-55)	63 (61-65)

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Survie selon le stade au diagnostic

La survie selon le stade au diagnostic des cancers du parenchyme rénal a été étudiée par sept registres des cancers du réseau FRANCIM. Cependant, les résultats ne sont pas encore disponibles. Il n'existe pas d'autres résultats en France en population générale. Les résultats de survie sont publiés, pour les registres Nord-Américains, par le *SEER program*. La survie relative à 5 ans des cancers du parenchyme et des voies excrétrices publiée pour la période 1996-2003 à partir de 17 registres du *SEER program* était de 65,5 %. La définition du stade adoptée par le *SEER program* est standardisée et simplifiée afin de permettre des comparaisons dans le temps. La survie relative à 5 ans des cancers du parenchyme rénal et des voies excrétrices diagnostiqués à un stade localisé (tumeur ne dépassant pas le site primaire) était de 89,6 %. Elle était de 60,8 % lorsque le cancer avait atteint les ganglions régionaux ou dépassé le site primaire, et de 9,5 % lorsqu'il s'agissait d'un stade métastatique. La survie des stades inconnus était de 35,2 %.

Variations géographiques européennes de la survie : Étude Eurocare 3 (12)

Selon les résultats de cette étude, la France se situait parmi les pays présentant les meilleurs résultats pour la survie, en deuxième position après l'Autriche. Les pays présentant les résultats les plus défavorables étaient le Royaume-Uni, le Pays-de-Galles, l'Écosse et Malte qui présentaient une survie relative standardisée à 5 ans ne dépassant pas 40 %. Dans cette étude, les cancers des voies excrétrices étaient inclus.

Facteurs de risque du cancer du rein en France

Méthodes d'analyse des facteurs de risque

L'étude du lien entre un facteur de risque et un problème de santé défini repose sur les études épidémiologiques étiologiques : cas-témoin, de cohorte, transversale. Aucune n'étant de type expérimentale, la maîtrise des biais est un des aspects méthodologiques importants lors de ces recherches, notamment pour l'interprétation causale de l'association entre le facteur de risque et la survenue du problème de santé considéré. C'est l'étude approfondie de cette association à l'échelle d'une population qui permettra, *a posteriori,* de conclure que le facteur de risque étudié est une cause de l'augmentation de l'incidence du problème de santé considéré.

Cette partie est donc consacrée à l'étude des facteurs de risque du cancer du rein à cellules claires, identité la plus fréquente et la plus étudiée dans le cadre de la recherche étiologique. Comme la plupart des pathologies cancéreuses, ce cancer apparaît, dans la très grande majorité des situations, comme une pathologie d'étiologie plurifactorielle. Si une relation causale est aujourd'hui admise pour certains facteurs

www.lemanip.com
www.lemanip.com

de risque génétiques, individuels, voire professionnels, des zones d'incertitude demeurent pour beaucoup d'autres cités dans la littérature. De façon générale, dans cette partie, les chiffres de risques relatifs (RR) et d'odds-ratio (OR) cités correspondent à des approximations issues des résultats de toutes les études analysées, cela afin de faciliter la présentation. Pour les données exactes et exhaustives, le lecteur pourra se reporter aux références bibliographiques citées.

Actuellement, la part attribuable à chaque facteur de risque identifié, dans le cadre de l'augmentation constante de l'incidence de ce cancer, reste difficile à évaluer.

Les nombreuses hypothèses étiologiques testées depuis une vingtaine d'années l'ont été essentiellement dans le cadre d'enquêtes cas-témoins, plus rarement de cohorte (souvent rétrospective) ou de registres de population. Des revues de la littérature sont régulièrement publiées dans la littérature internationale sur ce sujet (13, 14), et quelques méta-analyses, centrées sur l'analyse d'un facteur de risque, ont également été publiées (15-18). Cette recherche étiologique reste d'actualité, d'une part parce que tous les pays occidentaux constatent une augmentation de l'incidence de cette maladie et d'autre part parce que la létalité des cancers diagnostiqués à un stade tardif c'est-à-dire avec extension régionale ou à distance (environ 4 cas diagnostiqués sur 10) reste élevée. Enfin, actuellement, il n'existe pas, pour ce cancer, de stratégie de prévention primaire ni de stratégie de dépistage systématique à l'intention de patients définis à risque.

Principales données disponibles

Facteurs de risque génétiques

La très grande majorité des cancers du rein à cellules claires sont des formes sporadiques. La forme familiale la plus fréquente correspond à celle liée à la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL). Cependant, ces formes familiales sont rares et représentent un pourcentage faible des cancers à cellules claires diagnostiqués chaque année. Elles sont plus fréquemment bilatérales et apparaissent également à un âge moyen plus précoce que les formes sporadiques. Dans cette maladie autosomique dominante, la genèse des tumeurs rénales est liée à une ou des mutations du gène *VHL* localisé sur le chromosome 3 (19).

Par ailleurs, des mutations de ce gène sont également retrouvées dans une proportion importante chez les patients développant une forme sporadique de cancer rénal à cellules claires (20). Cependant, selon les experts, les facteurs de risque d'origine génétique qui pourraient intervenir comme causales dans ces formes restent à identifier.

Facteurs de risque liés aux comportements individuels

À l'heure actuelle, en dehors de ces formes familiales et en dehors de l'âge et du sexe masculin, quatre facteurs de risque peuvent être considérés comme présentant un lien

www.lemanip.com
www.lemanip.com

de causalité avec la survenue d'un cancer du rein : il s'agit de l'exposition au tabac, à l'obésité, à l'hypertension artérielle, à une insuffisance rénale au stade terminal avec dialyse.

Données solides

De façon générale, et comme l'indiquent les données citées dans le paragraphe « connaître l'incidence et la mortalité du cancer du rein en France », le cancer du rein est une maladie qui, encore actuellement, touche avant tout les hommes âgés de plus de 60 ans.

Concernant les facteurs d'exposition liés aux comportements individuels, l'association entre cancer du rein et exposition au tabac est celle dont le lien de causalité est actuellement le mieux admis. C'est ce que montrent en particulier les résultats de la méta-analyse publiée par Hunt *et al.* en 2005 (RR fumeurs versus non-fumeurs estimé autour de 1,4) (16). Cette association est marquée par une augmentation du risque relatif liée à l'augmentation de la dose d'exposition, cela pour les deux sexes (RR estimé autour de 2 pour les fumeurs à plus de 20 cigarettes par jour) et, pour les fumeurs ayant cessé de fumer depuis une longue période (plus de 10 ans), par une réduction substantielle du risque.

L'obésité est également considérée comme un facteur de risque indépendant de cancer du rein, dans les deux sexes. La revue de la littérature publiée en 2001 par Bergstrom *et al.* retrouve effectivement un risque relatif supérieur à 1 pour les hommes dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur aux valeurs définies comme normales comme pour les femmes (21). Ces résultats sont notamment ceux issus de cohortes professionnelles ou en population (22-24). Ces auteurs mettent par ailleurs en évidence une augmentation du risque liée à l'augmentation de l'IMC. Ainsi, en cas d'obésité sévère, définie pour un IMC supérieur au 4e quartile, on retrouve un OR compris entre 1,2 et 4,6 selon les études. Ce lien de causalité doit être mis en perspective avec l'évolution de la prévalence de l'obésité dans notre pays, comme dans la plupart des pays développés, mais aussi dans de nombreux pays en voie de développement, en particulier parmi les populations jeunes.

Concernant l'association hypertension artérielle et cancer du rein, elle a fait l'objet de discussions pendant de nombreuses années en raison des difficultés à séparer l'effet lié à l'hypertension de celui lié à la prise d'antihypertenseurs, plusieurs études suggérant qu'il existait un effet propre à ces derniers.

L'analyse des données épidémiologiques désormais disponibles est en faveur d'un effet propre de l'hypertension artérielle dans l'étiologie du cancer du rein, avec un RR compris entre 1,5 et 2 selon les études, chez les hommes comme chez les femmes, après ajustement sur les deux principaux facteurs de risque identifiés (tabac et obésité). De plus, l'effet propre à la prise prolongée d'antihypertenseurs, notamment les diurétiques, n'est pas confirmé après ajustement pour hypertension artérielle (22, 25, 26).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Enfin, selon les résultats de plusieurs études, et notamment ceux d'une cohorte rétrospective regroupant des données internationales, les patients présentant une insuffisance rénale terminale et dialysés ont un excès de risque de survenue d'un cancer du rein, cela quelle que soit la pathologie à l'origine de cette insuffisance rénale (27). Les résultats de cette étude rétrospective retrouvent un ratio standardisé d'incidence supérieure à 3 pour ces patients par rapport à la population générale. Cet excès de risque existe quels que soient l'âge et le sexe alors que le type de dialyse ne représente pas en soi un facteur de risque du cancer du rein à cellules claires (27-29).

Comme pour l'obésité, ce lien de causalité doit être mis en perspective avec les estimations de l'évolution de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique en France. Selon nous, ces résultats devraient également plaider en faveur de recommandations de suivi et de surveillance spécifiques pour ces patients à l'égard du risque de survenue de cancer du rein.

Autres données moins bien établies

D'autres associations entre facteurs de risque, facteurs protecteurs et cancer du rein sont suggérées à la lecture des résultats publiés dans la littérature internationale, mais doivent être considérées avec précaution, le lien de causalité ne pouvant être reconnu dans l'état actuel de nos connaissances et au regard des critères méthodologiques établis dans ce domaine.

Parmi ces associations, on retrouve notamment celles liées à la diététique, dans les deux sexes, et celles liées aux facteurs hormonaux et de la reproduction, chez les femmes. Parmi les facteurs diététiques, il semblerait notamment que la consommation de fruits et de légumes ait un effet protecteur comme pour d'autres cancers (30-32). *A contratio,* il n'existe pas d'argument en faveur de risques liés à la consommation « excessive » de café, de thé, d'alcool ou d'aliments protéinés (33-35). Parmi les facteurs hormonaux, l'effet protecteur d'une contraception orale n'est pas systématiquement retrouvé dans toutes les études publiées et dans tous les sous-groupes considérés, de même que celui lié à une ovariectomie ou à une hystérectomie précoce (36, 37).

Facteurs de risque liés aux expositions d'origine professionnelle

Les causes d'origine professionnelle du cancer du rein restent, à l'heure actuelle, controversées et donc encore à explorer. Parmi les difficultés méthodologiques soulevées par ces recherches figure notamment le fait qu'il s'agit d'un cancer dont l'incidence reste relativement faible, mais aussi celles liées à la qualité et la validité des mesures d'exposition.

C'est parce qu'elles peuvent induire chez l'animal des adénocarcinomes rénaux que les expositions suivantes ont été les plus étudiées chez l'homme : amiante, plomb, cadmium, hydrocarbures (38). Les résultats disponibles dans la littérature sont

www.lemanip.com
www.lemanip.com

surtout ceux d'enquêtes cas témoins. D'autres enquêtes épidémiologiques, cas témoins ou de cohorte, ont identifié des professions potentiellement à risque, par rapport à la population générale, mais sans mesure précise et reproductible du type et du niveau d'exposition (39, 40).

Concernant l'exposition à l'amiante, si plusieurs études cas témoins montrent un lien significatif entre cette exposition et la survenue d'un cancer du rein à cellules claires, deux méta-analyses récentes ne confirment par ces résultats (17, 18). Depuis leur parution, la dernière enquête cas témoin réalisée sur ce sujet retrouve une association significative pour les patients des deux sexes avec un OR autour de 1,5.

Concernant l'exposition au plomb, une méta-analyse publiée en 1995 retrouve un risque élevé, mais non significatif, de survenue de cancer du rein en cas d'exposition prolongée (15). Les auteurs soulignent par ailleurs les potentiels biais de leurs résultats liés notamment au manque d'informations concernant les autres facteurs de risque identifiés de la maladie.

Concernant l'association entre l'exposition au cadmium et la survenue d'un cancer du rein, les résultats significatifs des quelques enquêtes cas-témoins publiées sur ce sujet ne suffisent pas à l'affirmer (41, 42). Cependant, une étude cas-témoins plus récente, retrouve, après ajustement sur l'exposition au tabac mais pas sur d'autres facteurs de risque de la maladie, un risque augmenté, chez les hommes (OR estimé à 1,4) et chez les femmes (OR estimé à 2,5), lors d'expositions prolongées et à fortes doses (43).

Depuis une dizaine d'années, les liens entre exposition aux hydrocarbures aliphatiques chlorés et en particulier au trichloréthylène et survenue d'un cancer du rein font l'objet d'une attention particulière dans de nombreux pays, en raison notamment de la découverte de cluster de cas de cancer du rein à cellules claires dans deux régions européennes, dont une française, à forte implantation d'industries pétrochimiques. Dans ces deux cas, les auteurs mettent en évidence un lien entre l'exposition prolongée au trichloréthylène et à des doses élevées et la survenue de ces cas de cancer du rein (OR estimé à 2,7) (44-46). Cependant, à l'heure actuelle, parmi les enquêtes de cohortes disponibles sur ce sujet, une seule semblerait confirmer cette association (47).

Références

1. Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM (2003) Standards and guidelines for cancer registration in Europe, the ENCR recommendations, volume 1. IARC technical publication n°40. IARC press, Lyon
2. World Health Organisation, Geneva (2000) International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O, 3th edition
3. Remontet L, Estève J *et al.* (2003) Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Incidence et mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Rev Epidemiol Santé Publique 51: 3-30
4. Danzon A, Langlois J, Crétarre B *et al.* Epidemiology of kidney parenchyma cancer in France: incidence in 2000 and estimation of prevalence in 2004 : a population based study from seven cancer registries (article soumis)

www.lemanip.com
www.lemanip.com

5. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S *et al.* (2006) Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst 98: 1331-4
6. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM (2006) The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. J Urol 176: 2397-400
7. Estève J, Benhamou E, Raymond L (1993) Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive. Les éditions INSERM, Paris.
8. Kaplan ES, Meier P (1958) Non-parametric estimation from incomplete observation. Am Stat Assoc J 53: 457-80
9. Cox DR (1972) Regression models and life tables. J R Stat Soc B 34: 187-220
10. Capocaccia R, Gatta G, Roazzi P *et al.* (2003) The EUROCARE-3 database: methodology of data collection, standardisation, quality control and statistical analysis. Ann Oncol 14 Suppl 5: v14-27
11. Velten M, Grosclaude P (2007) Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres du réseau FRANCIM. Springer-Verlag France, Paris
12. Sant M, Aareleid T, Berrino F *et al.* (2003) EUROCARE 3: survival of cancer patients diagnosed 1990-1994 results and commentary. Ann Oncol 14 Suppl 5: v61-118
13. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE *et al.* (2006) Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. Semin Oncol 33: 527-33
14. Dhote R, Thiounn N, Debré B *et al.* (2004) Risk factors for adult renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 31: 237-47
15. Fu H, Boffetta P (1995) Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: a meta-analysis of published data. Occup Environ Med 52: 73-81
16. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP *et al.* (2005) Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer 114: 101-8
17. Goodman M, Morgan RW, Ray R *et al.* (1999) Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. Cancer Causes Control 10: 453-65
18. Sali D, Boffetta P (2000) Kidney cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. Cancer Causes Control 11: 37-47
19. Linehan WM, Walther MM, Zbar B *et al.* (2003) The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 170: 2163-72
20. Van Houwelingen KP, van Dijk BA, Hulsbergen-van de Kaa CA *et al.* (2005) Prevalence of von Hippel-Lindau gene mutations in sporadic renal cell carcinoma: results from The Netherlands cohort study. BMC Cancer 5: 57
21. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P *et al.* (2001) Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. Br J Cancer 85: 984-90
22. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr *et al.* (2000) Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med 343: 1305-11
23. Bjorge T, Tretli S, Engeland A (2004) Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. Am J Epidemiol 160: 1168-76
24. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA *et al.* (2005) A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). Cancer Causes Control 16: 1099-106
25. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP *et al.* (2005) A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. Br J Cancer 92: 1302-6

www.lemanip.com
www.lemanip.com

26. McLaughlin JK, Lipworth L (2000) Epidemiologic aspects of renal cell cancer. Semin Oncol 27: 115-23
27. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L *et al.* (2003) Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. J Am Soc Nephrol 14: 197-207
28. Cuckovic C, L. Djukanovic, Jankovic S *et al.* (1996) Malignant tumors in hemodialysis patients Nephron 73: 710-2
29. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A (1998) Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved -editorial. Am J Nephrol 18: 89-95
30. Rashidkhani B, Lindblad P, Wolk A (2005) Fruits, vegetables and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. Int J Cancer 113: 451-5
31. Van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeney LA *et al.* (2005) Vegetable and fruit consumption and risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands cohort study. Int J Cancer 117: 648-54
32. Bravi F, Bosetti C, Scotti L *et al.* (2007) Food groups and renal cell carcinoma: a case-control study from Italy. Int J Cancer 120: 681-5
33. Wolk A, Lindblad P, Adami HO *et al.* (1992) Nutrition and renal cell cancer. Cancer Causes Control 7: 5-18
34. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW *et al.* (1992) Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. Cancer Causes Control 3: 419-25
35. Lee JE, Giovannucci E, Smith-Warner SA *et al.* (2006) Total fluid intake and use of individual beverages and risk of renal cell cancer in two large cohorts. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15: 1204-11
36. Lindblad P, Mellemgaard A, Schlehofer B *et al.* (1995) International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. Int J Cancer 61: 192-8
37. Gago-Dominguez M, Castelao JE *et al.* (1999) Increased risk of renal cell carcinoma subsequent to hysterectomy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8: 999-1003
38. Pairon JP, Borchard P, Le Bourgeois JP *et al.* Les cancers professionnels : tome I (2000, 688 pages) et tome II (2001, 580 pages). Éditions Margaux Orange, Paris
39. Parent ME, Hua Y *et al.* (2000) Occupational risk factors for renal cell carcinoma in Montreal. Am J Ind Med 38: 609-18
40. Zhang Y, Cantor KP, Lynch CF *et al.* (2004) A population-based case-control study of occupation and renal cell carcinoma risk in Iowa. J Occup Environ Med 46: 235-40
41. Partanen T, Heikkila P *et al.* (1991) Renal cell cancer and occupational exposure to chemical agents. Scand J Work Environ health 17: 231-9
42. Mandel JS, McLaughlin JK *et al.* (1995) International renal-cell cancer study. IV. Occupation. Int J Cancer 61: 601-5
43. Pesch B, Haerting J, Ranft U *et al.* (2000) Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. Int J Epidemiol 29: 1014-24
44. Bruning T, Pesch B, Wiesenghutter B *et al.* (2003) Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. Am J Ind Med 43: 274-85

www.lemanip.com
www.lemanip.com

45. Charbotel B, Fevotte J, Hours M *et al.* (2006) Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. Ann Occup Hyg 50: 777-87
46. Fevotte J, Charbotel B, Muller-Beaute P *et al.* (2006) Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part I: Exposure assessment. Ann Occup Hyg 50: 765-75
47. Raaschou-Nielsen O, Hansen J, Thomsen BL *et al.* (2002) Exposure of Danish workers to trichloroethylene, 1947-1989. Appl Occup Environ Hyg 17: 693-703

www.lemanip.com

www.lemanip.com

Quelles voies moléculaires pour quelle histologie ?

Nathalie Rioux-Leclercq et Patricia Fergelot

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principaux types histologiques du cancer du rein
- Connaître les avantages et limites du grade de Fuhrman
- Connaître les principales voies moléculaires de la carcinogenèse rénale
- Connaître les spécificités moléculaires des principaux types histologiques

Points importants

- La classification OMS 2004 divise les tumeurs épithéliales du rein en : tumeurs bénignes : adénome papillaire, oncocytome et adénome métanéphrique ; tumeurs malignes : carcinome à cellules rénales (CCR) à cellules claires, CCR tubulopapillaire, CCR chromophobe, carcinome des tubes collecteurs ; tumeurs malignes inclassables.
- La classification OMS 2004 a également défini trois nouvelles sous-entités de CCR : le carcinome avec translocation Xp11.2/TFE3, le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires et le carcinome mucineux et tubuleux à cellules fusiformes.
- Le diagnostic d'une tumeur rénale est avant tout histologique ; quand une meilleure caractérisation phénotypique est nécessaire, l'utilisation de quatre anticorps est en règle suffisante : anticorps anti-CK7, CD10, vimentine, et RCC.
- Le grade de Fuhrman est un facteur pronostique indépendant reconnu et validé. Les deux principales questions qui sont en cours sont : l'intérêt de sa simplification et son applicabilité aux différents sous-types histologiques.
- Trois grandes voies moléculaires se dégagent de l'étude des syndromes héréditaires de cancer du rein : les voies de réponse à l'hypoxie, la voie de signalisation HGF/MET et la voie mTOR.

www.lemanip.com

Références clés

- Banks RE, Tirukonda P, Taylor C *et al.* (2006) Genetic and epigenetic analysis of von Hippel-Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. Cancer Res 66: 2000-11

- Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JM *et al.* (2002) Understanding familial and non-familial renal cell cancer. Hum Mol Genet 11: 2489-98
- Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R *et al.* (2007) Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapy. Clin Cancer Res 13: 671s-9s
- Yang X, Tan MH, Kim HL *et al.* (2005) A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. Cancer Res 65: 5628-37
- Yao M, Yoshida M, Kishida T *et al.* (2002) VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. J Natl Cancer Inst 94: 1569-75

Principaux types histologiques du cancer du rein

Classifications

Depuis la première classification des tumeurs du rein par l'AFIP (*Armed Force Institute of Pathology*) en 1976 qui individualisait alors trois cancers du rein – à cellules claires, à cellules granuleuses et à cellules sarcomatoïdes – de nombreuses autres classifications se sont succédé. En 1986, la classification de Thoenes a eu le très grand intérêt de prendre en compte l'origine cellulaire de la tumeur : cellule du tube contourné proximal pour le carcinome à cellules claires, cellule du tube contourné distal pour le carcinome tubulopapillaire, cellule intercalaire A et B du tube collecteur cortical pour respectivement l'oncocytome et le carcinome chromophobe, et enfin cellule du tube collecteur extrapyramidal pour les carcinomes médullaires ou de Bellini. Après la nouvelle classification de l'AFIP en 1994, qui fut peu utilisée, l'UICC (Union internationale contre le cancer) et l'AJCC (*American Joint Comittee of Cancer*) en 1997 ont proposé une nouvelle classification qui prenait en compte l'origine cellulaire de la tumeur, le type cellulaire, les éventuelles anomalies cytogénétiques associées et le pronostic. Cette classification, qui fut utilisée près de 10 ans, différenciait les tumeurs bénignes des tumeurs malignes du rein. En 2004, la classification OMS 2004 a individualisé les tumeurs épithéliales ou tumeurs à cellules rénales, des tumeurs non épithéliales. Les tumeurs épithéliales du rein sont divisées en :

– tumeurs bénignes : adénome papillaire, oncocytome et adénome métanéphrique ;
– tumeurs malignes : carcinome à cellules rénales (CCR) de type conventionnel ou à cellules claires, CCR tubulopapillaire, CCR chromophobe, carcinome des tubes collecteurs ;
– tumeurs malignes inclassables.

Tout CCR peut présenter une composante sarcomatoïde associée.

La classification OMS 2004 a également défini trois nouvelles sous-entités de CCR: le carcinome avec translocation Xp11.2/TFE3, le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires et le carcinome mucineux et tubuleux à cellules fusiformes.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Près de 95 % des tumeurs du rein sont représentées par le CCR à cellules claires (75 %), le CCR tubulopapillaire (15 %), le CCR chromophobe (5 %) et l'oncocytome (5 %). Les autres tumeurs du rein non à cellules rénales sont donc extrêmement rares et regroupent les tumeurs métanéphriques (adénome, adénofibrome, tumeur stromale métanéphrique), les tumeurs néphroblastiques (restes néphrogéniques, néphroblastome), les tumeurs endocrines (tumeur carcinoïde, carcinome endocrine, tumeur neuroectodermique périphérique [PNET], neuroblastome, phéochromocytome), les tumeurs germinales (tératome, choriocarcinome), les tumeurs mésenchymateuses de l'adulte (léiomyosarcome, rhabdomyosarcome, ostéosarcome, histiocytome fibreux malin, hémangiopéricytome, angiomyolipome, léiomyome, hémangiome, lymphangiome, tumeur à cellules juxtaglomérulaires, fibrome médullaire, schwannome, tumeur fibreuse solitaire), les tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses (néphrome kystique, tumeur mixte épithéliale et stromale, synovialosarcome), les tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes sans oublier les localisations métastatiques rénales d'autres tumeurs en particulier de la thyroïde (1). Nous développerons donc les trois tumeurs malignes rénales les plus fréquentes : CCR à cellules claires, tubulopapillaires, chromophobes.

Carcinome à cellules rénales de type conventionnel ou à cellules claires

D'aspect typiquement jaune chamois avec des remaniements hémorragiques abondants, cette tumeur est constituée histologiquement de grandes cellules claires à cytoplasme optiquement vide ou parfois éosinophiles (surtout dans les formes de haut grade), dissociées par une stroma réaction sinusoïdale faites de multiples petits vaisseaux ou de larges structures vasculaires immatures anastomosées (fig. 1). Cette tumeur peut être focalement kystique. Dès lors que la tumeur présente des zones kystiques, il faut différencier :

- le CCR à cellules claires kystiques comportant des territoires prédominants, compacts de cellules claires avec focalement des zones kystiques (fig. 2) ;
- le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires qui se présente comme une lésion multikystique souvent classée Bosniak III et qui histologiquement est constituée de cavités kystiques de taille variable mais souvent volumineuses, tapissées de cellules claires non atypiques, à noyau pas ou peu nucléolé. Entre les kystes, il existe des amas de cellules claires carcinomateuses associées fréquemment à des calcifications (fig. 3). Cette tumeur ayant une évolution très favorable, certains auteurs remettent en question le terme de carcinome (2, 3).

Parmi les sous-types de CCR conventionnel, le carcinome rénal lié à la translocation Xp11.2 doit être évoqué chez un patient jeune avant 30 ans, d'autant plus qu'histologiquement coexistent des zones carcinomateuses d'architecture papillaire et compacte/trabéculaire. Les cellules sont tantôt claires tantôt éosinophiles avec par endroits de volumineux globules hyalins intracytoplasmiques (fig. 4). Il existe constamment une translocation du locus du gène TFE3 situé sur le chromosome X en Xp11.2 et aboutissant à un gène de fusion avec le plus souvent le gène PRCC (*papillary renal cell carcinoma*) situé en 1q21, ou le gène ASPL situé en 17q25. La

www.lemanip.com
www.lemanip.com

www.lemanip.com

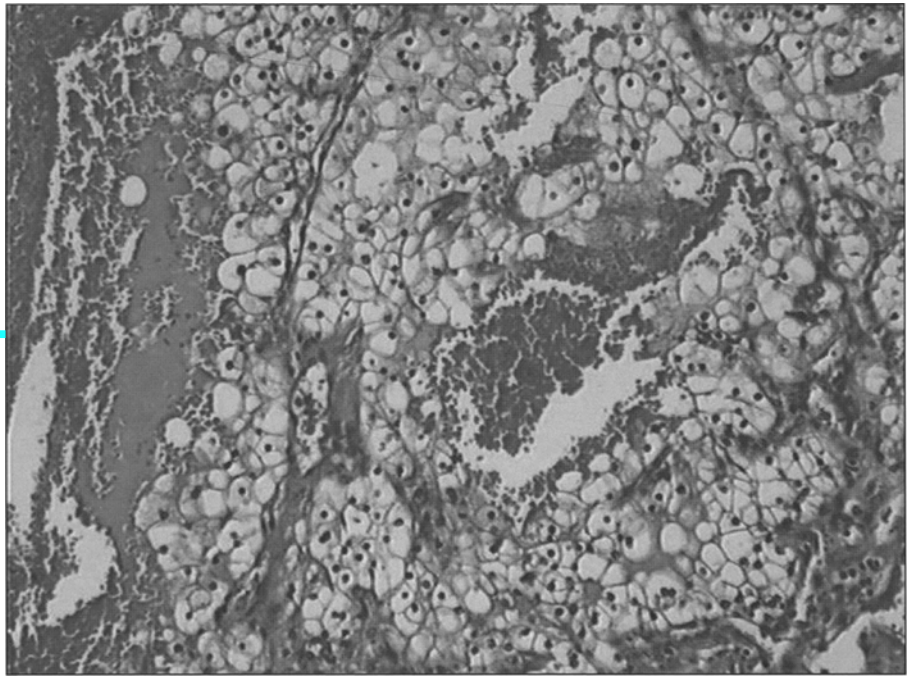


Fig. 1 - CCR de type conventionnel ou à cellules claires, Fuhrman 2 présentant d'abondants remaniements hémorragiques avec stroma vasculaire développé (HES × 200).

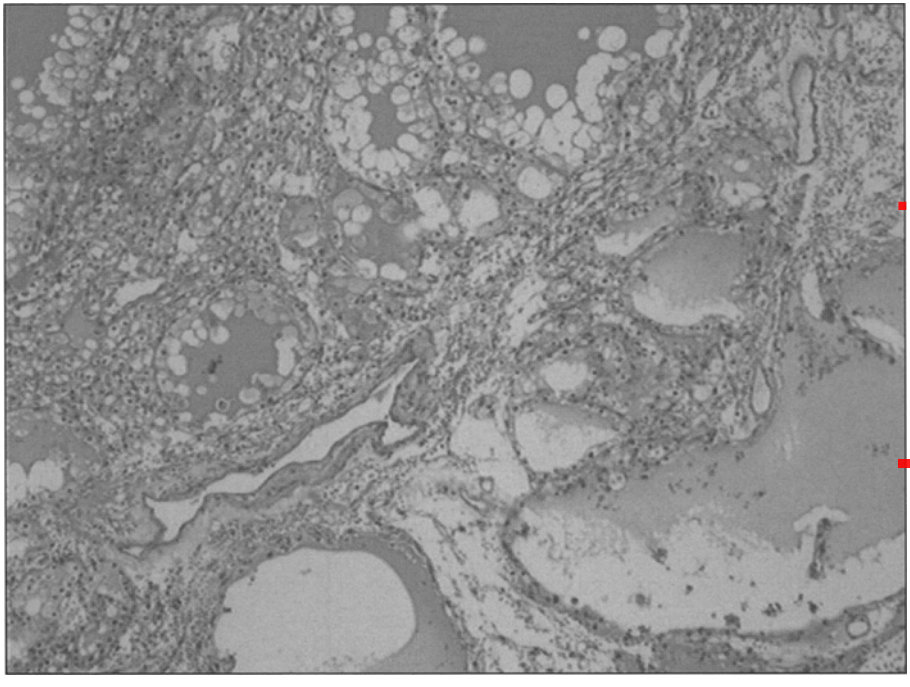


Fig. 2 - CCR de type conventionnel ou à cellules claires dans sa forme kystique (HES × 100).

www.lemanip.com

www.lemanip.com

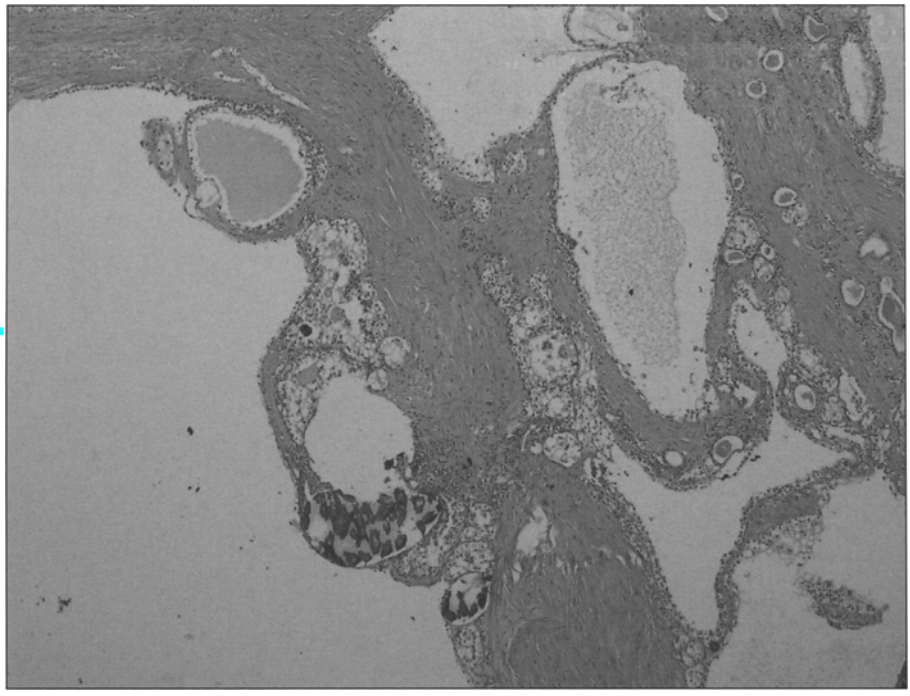


Fig. 3 - CCR multiloculaire kystique à cellules claires (HES × 100).

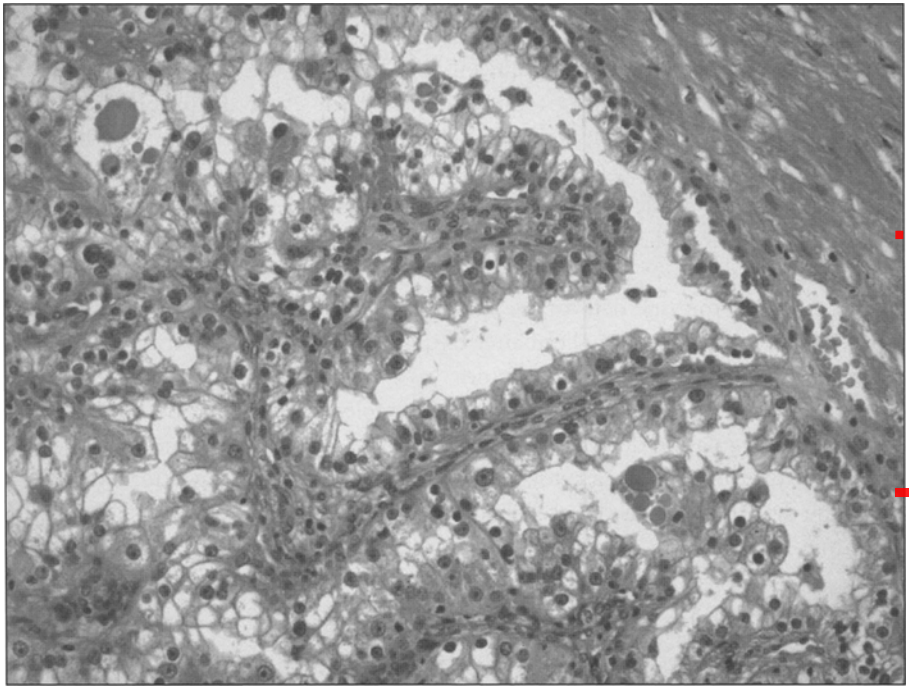


Fig. 4 - CCRC avec translocation Xp11.2. Architecture papillaire avec grandes cellules éosinophiles et présence de globules hyalins intracytoplasmiques (HES × 200).

www.lemanip.com

protéine de fusion contenant une partie de TFE3 agirait comme un facteur de transcription intranucléaire aberrant, surexprimé par rapport au TFE3 natif, la protéine TFE3 mise en évidence sur coupes tissulaires en immunohistochimie à l'aide de l'anticorps monoclonal. Cette entité serait plus sensible à la chimiothérapie utilisant la vincristine ou le paclitaxel (4, 5).

Enfin, certains aspects de CCR à cellules claires doivent faire envisager une possible maladie héréditaire VHL (Von Hippel Lindau) : survenue à un âge précoce (20-30 ans), type histologique de type CCR à cellules claires, aspect très kystique et caractère bilatéral et multifocal de la tumeur.

Carcinome à cellules rénales de type tubulopapillaire

Macroscopiquement le CCR tubulopapillaire est une tumeur bien limitée souvent beige-blanchâtre, friable et qui peut comporter dans les formes de haut grade des territoires blancs et indurés. Il faut histologiquement différencier deux types de CCR tubulopapillaire, même si le grade de Fuhrman peut continuer à être utilisé. Le type 1 a une architecture papillaire majoritaire. Les papilles sont tapissées d'une assise de cellules plutôt cubiques à cytoplasme peu abondant pâle. L'axe des papilles est souvent élargi par des psammomes (calcifications) ou des macrophages spumeux. Le grade de Fuhrman est le plus souvent de bas grade I à II (fig. 5). Cette tumeur exprime fortement l'anticorps anti-CK7 (6). Le type 2 a une architecture focalement papillaire et majoritairement compacte. Les cellules sont plus cylindriques, plus volumineuses à cytoplasme éosinophile. Les noyaux pluristratifiés sont très atypiques, fortement nucléolés et correspondent le plus souvent à un Fuhrman de haut grade III ou IV.

Récemment Yang *et al.* ont proposé à partir d'une étude du profil transcriptomique de 34 CCR tubulopapillaire, une classification moléculaire, individualisant ainsi deux sous-classes de CCR tubulopapillaire (fig. 6) :

– une classe de pronostic très favorable correspondant au type 1, à certains CCR de type 2 de pronostic favorable et à une forme mixte associant type 1 et type 2 de pronostic favorable ;
– une classe de pronostic défavorable qui se présente souvent à un stade évolué (T3 ou T4) avec métastases ganglionnaires fréquentes au moment du diagnostic et qui correspondrait au type 2 de haut grade.

Ces deux classes se différencient sur le plan moléculaire :

– par une dysrégulation du cycle cellulaire au niveau des points de contrôle en G1-S ;
– par une surexpression de la cytokératine 7 dans la classe de pronostic favorable ;
– par une dysrégulation du cycle cellulaire au niveau des points de contrôle en G2-M ;
– par une surexpression de la topo-isomérase IIa dans les formes de haut grade (7).

Carcinome à cellules rénales de type chromophobe

Macroscopiquement bien limité, de coloration beige ou blanc rosé, le CCR chromophobe est constitué de cellules de grande taille à contours polyhédriques, à membrane

www.lemanip.com
www.lemanip.com

www.lemanip.com

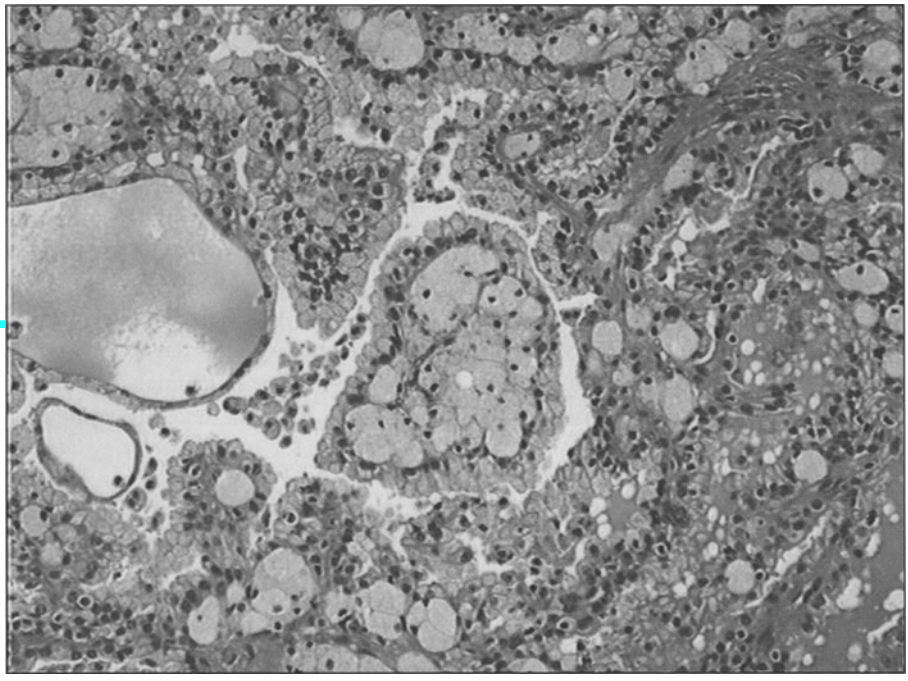


Fig. 5 - CCR tubulopapillaire, de type 1 (HES × 100).

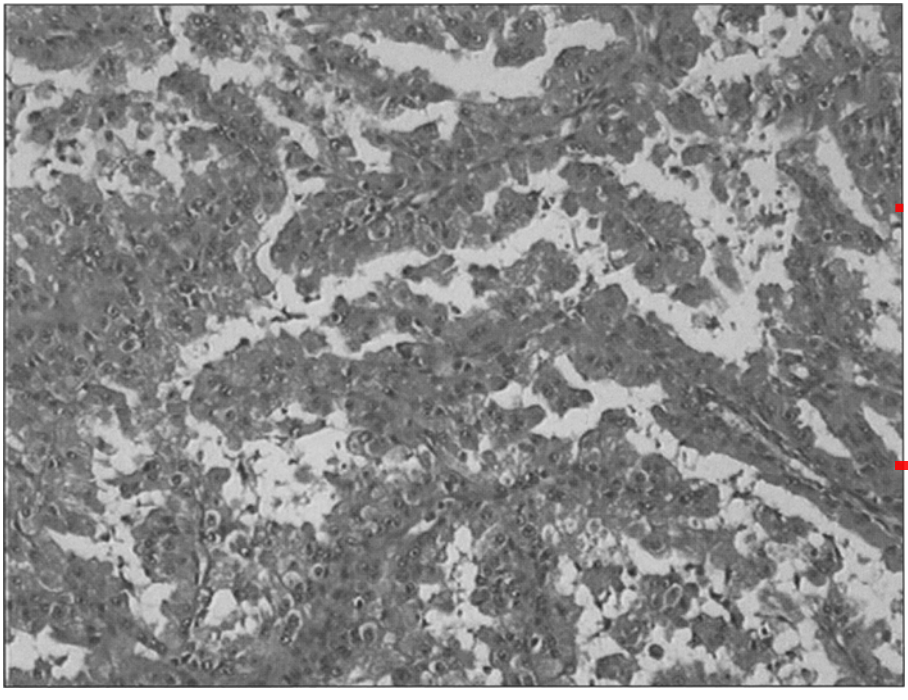


Fig. 6 - CCR tubulopapillaire, de type 2 (HES × 100).

www.lemanip.com

cytoplasmique rigide, à cytoplasme clair mais non optiquement vide. Le noyau a un aspect typique fripé et anguleux, mais jamais arrondi. Deux types cellulaires peuvent coexister, un type à grandes cellules claires et un type à cellules plus petites dont le cytoplasme est finement éosinophile (fig. 7). Il existe peu de remaniements hémorragiques et en règle peu de stroma. Le CCR de type chromophobe survient plus volontiers chez le sujet jeune (56,6 ans versus 64,3 ans versus 62,9 ans pour respectivement les CCR de type chromophobe, tubulopapillaire et conventionnel), a un meilleur pronostic que les autres CCR (survie spécifique à 5 ans respectivement de 84,6 % *versus* 66,5 % et 54,9 %), malgré une taille tumorale plus élevée au moment du diagnostic (8,2 cm *versus* 7,7 cm *versus* 7,4 cm, respectivement). Récemment a été définie la tumeur hybride, une entité tumorale associant des zones de CCR chromophobe et des foyers d'oncocytome. Devant une tumeur hybride, une maladie de Birt-Hogg-Dube doit être envisagée, genodermatose héréditaire à transmission autosomique dominante (8).

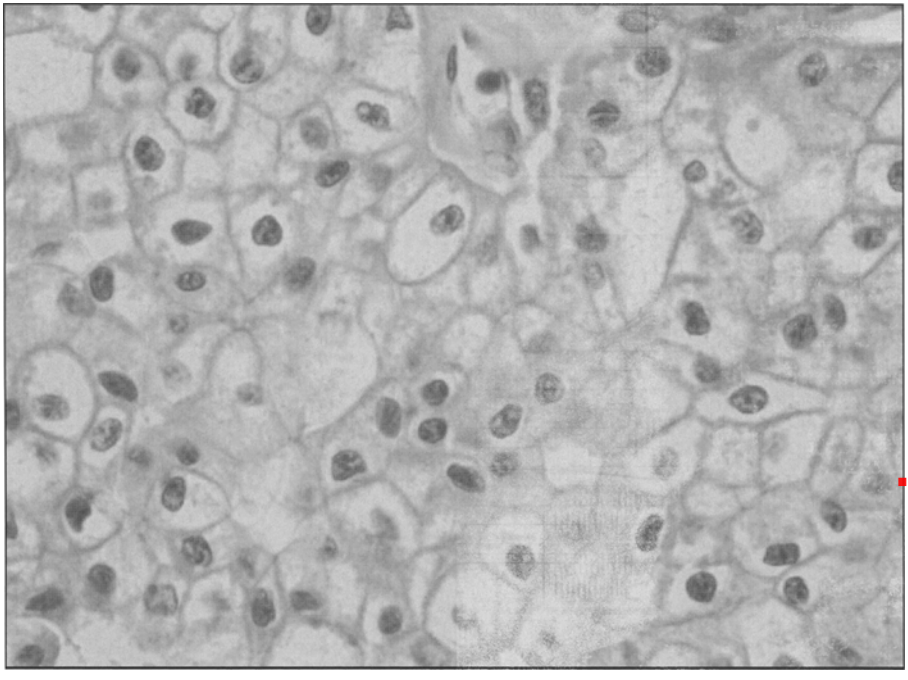


Fig. 7 - CCR de type chromophobe (HES × 200).

Apports de l'immunohistochimie au diagnostic des tumeurs du rein

Le diagnostic d'une tumeur rénale est avant tout un diagnostic histologique. Les marqueurs immunohistochimiques sont utilisés le plus souvent en association, mais dans environ 30 % des cas et quelle que soit la tumeur, il y a négativité de ces marqueurs.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Le tableau I fait un récapitulatif du phénotype immunohistochimique des trois tumeurs rénales précédemment décrites, l'utilisation de quatre anticorps étant en règle suffisante : anticorps anti-CK7, CD10, vimentine, et RCC.

Deux marquages sont cependant à retenir : les CCR tubulopapillaires expriment surtout pour le type 1 l'anticorps anti-P504S, mais l'aspect histologique est en général typique. Les CCR tubulopapillaire de type 1 expriment majoritairement l'anticorps anti CK7, alors que les types 2 sont souvent négatifs pour cet anticorps (9).

Tableau I - Grade nucléaire selon Fuhrman *et al.*

	CK7	Vimentine	CD10	RCC
CCR à cellules claires	–	+	+	+
CCR tubulopapillaire	+ (sauf type 2)	±	±	–
CCR chromophobes	+	–	–	–

Avantages et limites du grade de Fuhrman

Utilisation du grade de Fuhrman

C'est Robson, en 1969, qui le premier propose une classification anatomoclinique des tumeurs du rein, stadification qui sera très largement utilisé aux États-Unis jusqu'à l'apparition en 1978 de la première classification TNM/UICC et en 1982 du grade nucléaire proposé par Fuhrman *et al.* (10, 11). Depuis 1982, le grade de Fuhrman est utilisé pour les CCR de type conventionnel ou à cellules claires, de type tubulopapillaire, et de type chromophobe, ainsi que pour les CCR avec composante sarcomatoïde (12). Il s'agit d'un système de grading nucléaire simple et reproductible, fondé uniquement sur la morphologie nucléaire et nucléolaire au microscope à grossissement × 20 (tableau II). Ce grading comporte quatre grades, de I à IV, le grade IV correspondant au plus haut grade de malignité. Le grade de Fuhrman s'applique uniquement à la tumeur rénale primitive et non aux métastases. L'utilisation du grade de Fuhrman peut être rendue difficile par la présence d'une composante sarcomatoïde et par la

Tableau II - Phénotype immunohistochimique des principaux CCR.

Grade I	Noyaux ronds, d'environ 10 µm, avec un nucléole mal visible ou absent
Grade II	Noyaux ronds, un peu irréguliers, d'environ 15 µm avec un nucléole visible mais petit
Grade III	Noyaux très irréguliers, d'environ 20 µm avec un nucléole large et proéminent
Grade IV	Noyaux bizarres ou multilobés de plus de 20 µm avec un nucléole proéminent et une chromatine irrégulière

www.lemanip.com
www.lemanip.com

coexistence, dans au moins la moitié des cas, de deux grades différents de Fuhrman au sein de la même tumeur (13). La présence d'une composante sarcomatoïde classe la tumeur en haut grade de malignité et est généralement classée grade IV de Fuhrman. Quand il existe une composante sarcomatoïde, le pathologiste doit l'estimer en pourcentage par rapport à l'ensemble de la tumeur, des protocoles thérapeutiques étant proposés en fonction de la composante sarcomatoïde. Le grade nucléaire le plus élevé, même s'il est représenté dans la tumeur de façon minoritaire, et quel que soit son pourcentage au sein de la tumeur, définit le grade de Fuhrman (ex. : grade de Fuhrman 3 = 70 % et grade de Fuhrman 4 = 30 % donne au total un grade 4 de Fuhrman). Les deux grades les plus utilisés sont les grades II et III de Fuhrman, mais avec une grande variabilité d'un centre à l'autre : de 7 à 29 % pour le Fuhrman I, de 31 à 50 % pour le Fuhrman II, de 26 à 37 % pour le Fuhrman III et de 7 à 22 % pour le Fuhrman IV (10, 14-16).

Actuellement et malgré de nombreuses publications faisant état de nouveaux facteurs pronostiques potentiels dans le CCR, le grade de Fuhrman reste le facteur pronostique le plus utilisé par les pathologistes. Il est reconnu dans de multiples études comme facteur pronostique indépendant pour la survie et a été reconnu par l'IUCC/AJCC (*International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer*) comme le meilleur facteur prédictif dans le cancer du rein (17). Ainsi, la survie moyenne à 5 ans est de 76 % pour le grade I, de 72 % pour le grade II, de 51 % pour le grade III, de 43 % pour le grade IV, la survie à 10 ans étant en moyenne de 88 % pour le grade I, de 75 % pour le grade II, de 51 à 40 % pour le grade III et de 43 à 31 % pour le grade IV (18, 19).

Faut-il modifier le grade de Fuhrman afin de le simplifier ?

Certains auteurs ont été partisans, depuis 1988, d'individualiser les cancers du rein de bas grade (Fuhrman I et II) dont la survie à 5 ans est d'environ 70 %, des tumeurs de haut grade (Fuhrman III et IV) dont la survie à 5 ans tous stades confondus est inférieure à 50 % (2, 12, 13). Par ailleurs, plusieurs études ont montré l'existence d'une variabilité inter- et intraobservateur dans l'utilisation des quatre grades de Fuhrman allant donc dans le sens d'une simplification de ce grading (13, 15). Ces études ont montré que cette variabilité était significativement diminuée lorsque le Fuhrman était modifié :

- soit en deux grades au lieu de quatre : Fuhrman de bas grade associant Fuhrman I et II et Fuhrman de haut grade associant Fuhrman III et IV (15) ;
- soit en modifiant le Furhman en trois grades : Fuhrman I + II, Fuhrman III et Fuhrman IV (7).

Dans son étude princeps, Fuhrman, après comparaison des survies à 5 ans, avait également défini trois groupes de patients qui pouvaient être individualisés en fonction du grade nucléaire et du pronostic : le groupe de pronostic favorable correspondait au Fuhrman I, le groupe de pronostic intermédiaire correspondait au Furhman II + III et le groupe de pronostic défavorable correspondait au Fuhrman IV (10).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Plus récemment, une étude multicentrique a comparé la valeur prédictive de quatre modèles statistiques : modèle 1 sans le grade de Fuhrman, mais incluant les autres facteurs pronostiques (taille tumorale, stade TNM), modèle 2 (Fuhrman classique I, II, III, IV), modèle 3 (Fuhrman I + II, III, IV), et modèle 4 (Fuhrman I + II et III + IV) (20). Cette étude concluait que (20) :

– quel que soit le système de grading utilisé, le grade de Fuhrman restait un facteur pronostique indépendant pour la survie ;
– le grade de Fuhrman était le facteur pronostique parmi les autres facteurs dont la valeur prédictive était la plus forte ;
– les modèles statistiques pronostiques devaient, pour avoir une valeur prédictive optimale, inclure le grade de Fuhrman (valeur prédictive du modèle 1 sans grade de Fuhrman à 82,8 %) ;
– si le grade de Fuhrman actuel devait être simplifié, le système ayant la meilleure valeur prédictive pour la survie globale et liée au cancer devrait être le système regroupant les grades I et II de Fuhrman, sans regrouper les grades III et IV (modèle 3 : valeur prédictive à 84 %). Cependant, les autres modèles ont une valeur prédictive très proche (83,9 % pour le modèle 2, 83,8 % pour le modèle 4).

Cependant, à l'heure actuelle, aucun consensus n'ayant été trouvé, la classification de Fuhrman reste utilisée comme décrite dans l'article princeps.

Faut-il continuer à appliquer le grade de Fuhrman à tous les sous-types histologiques de CCR, en particulier les CCR tubulopapillaire et chromophobe ?

L'utilisation systématique du grade de Fuhrman dans les CCR de type tubulopapillaire et chromophobe est remise en question par certains auteurs (21, 22). En l'absence de consensus, les pathologistes continuent à utiliser le grade de Fuhrman dans tous les sous-types histologiques de carcinome à cellules rénales et rajouter le type 1 ou 2 dans les carcinomes à cellules rénales tubulopapillaires.

Principales voies moléculaires de la carcinogenèse rénale et spécificités moléculaires des principaux types histologiques

Les tumeurs du rein ont longtemps été considérées comme une maladie unique. Il est maintenant reconnu que ces tumeurs se répartissent en sous-types caractérisés par une histologie, des anomalies génétiques et des évolutions différentes.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Approche cytogénétique

La forme la plus fréquemment rencontrée et la plus péjorative, le carcinome rénal de type conventionnel ou à cellules claires (CCRC), se caractérise du point de vue cytogénétique par une perte totale ou partielle du bras court du chromosome 3, soit par délétion, soit par translocation non équilibrée. Les pertes chromosomiques intéressent fréquemment les régions 3p12-14, 3p21et 3p25. Une trisomie partielle du chromosome 5, touchant particulièrement le 5q22-qter est également fréquente. Jusqu'à présent, hormis VHL, aucun des gènes candidats identifiés dans la région 3p (FHIT, RASSF1A) n'a fait la preuve de son implication dans le développement des CCRC. La plupart des adénomes et des carcinomes papillaires (ou tubulo-papillaires) sont, eux, caractérisés par la combinaison d'une trisomie 17 avec une trisomie autosomique, comme la trisomie 7. Le gène de la p53 ne semble jouer aucun rôle dans ce type de tumeur, aucune mutation n'ayant été décrite. Plus intéressant, le gène *MET* assigné à 7q31 est muté dans des formes héréditaires et sporadiques de CCR papillaires (récapitulé dans 21,22), nous y reviendrons.

Ce que nous apprend l'étude des formes héréditaires des carcinomes à cellules rénales

Une autre approche génétique, l'étude des formes héréditaires des carcinomes à cellules rénales, a permis des avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie des tumeurs rénales. Les CCR à caractère familiaux caractérisés du point de vue moléculaire sont : la maladie de von Hippel-Lindau, le carcinome papillaire héréditaire (*hereditary papillary renal cell carcinoma* [HPRC]), le syndrome de la léiomyomatose héréditaire et le cancer à cellules rénales (*hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer* [HLRCC]), le syndrome de Birt-Hogg-Dubé et la sclérose tubéreuse de Bourneville. Dans les trois premières formes, un seul type histologique de tumeur rénale est retrouvé, les deux dernières, en revanche, associent plusieurs types histologiques de tumeurs bénignes ou malignes du rein (tableau III).

Gène VHL et maladie de von Hippel-Lindau

La forme la plus fréquente des CCR familiaux est liée à la maladie de von Hippel-Lindau. Cette maladie autosomique dominante est due à une perte de fonction du gène *VHL*. Elle prédispose au développement de différentes tumeurs, pour le rein, il s'agit uniquement de CCR de type conventionnel. L'atteinte rénale se distingue par l'âge de découverte (environ 30 ans), une fréquente apparence kystique et son caractère multifocal et bilatéral (23). La maladie de VHL se présente sous deux formes suivant la présentation clinique, le type de mutation et la localisation de cette mutation sur le gène. Il existe donc une corrélation étroite génotype-phénotype. Cliniquement, on distingue le type 1, caractérisé par l'absence de phéochromocytome, mais prédisposant au CCRC, du type 2, défini par la présence de phéochromocytome.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau III - Syndromes héréditaires prédisposant au cancer du rein.

Syndrome	Gène	Défaut moléculaire	Histologie
von Hippel-Lindau Type 1 et IIB	VHL	Stabilisation de HIF Désorganisation des microtubules	CCR à cellules claires
HPRC	MET	Activation de la prolifération et de la motilité cellulaire	Papillaire type 1
HLRCC	FH	Stabilisation de HIF	Papillaire type 2
BHD	BHD	Inconnu	Oncocytomes CCR
Sclérose tubéreuse de Bourneville	TSC1 TSC2	Activation de mTOR	Oncocytomes CCR Angiomyolipomes

VHL von Hippel-Lindau ; HIF : hypoxia inducible factor ; HPRC : carcinome papillaire héréditaire ; HLRCC : léiomyomatose héréditaire et cancer à cellules rénales ; FH : fumarate hydratase, BHD : Birt-Hogg-Dubé.

Le type 2 se divise lui-même en type 2A, type 2B avec risque de CCRC et type 2C. Entre 1990 et 1993, un consortium international a été à l'origine de la découverte du gène *VHL* (24). Les études de liaisons génétiques portant sur les cancers du rein à cellules claires ont permis, grâce aux stratégies de clonage positionnel, de localiser le gène candidat sur le bras court du chromosome 3 (3p25-26). C'est un gène suppresseur de tumeur, c'est-à-dire que deux événements génétiques indépendants conduisent à l'inactivation des deux allèles du gène et à l'apparition des tumeurs. Depuis, le gène VHL a été retrouvé également inactivé dans environ 70 % des formes sporadiques de CCR à cellules claires, ce qui plaide en faveur d'un rôle majeur dans la genèse de ces tumeurs (25-27). L'expression de VHL a été détectée dans un grand nombre de tissus, en particulier l'épithélium tubulaire rénal ; elle est augmentée *in vitro* par l'hypoxie (28). La protéine VHL appartient à un complexe E3 à activité ubiquitine ligase, appelé CBC^{vhl} (Cul2-Elongine BC-VHL) composé de l'élongine B, de l'élongine C, de Cul2 (culline) et de Rbx1 (ROC1/Hrt1). VHL, composée de deux domaines fonctionnels, a et b, fixe les substrats de l'ubiquitine ligase (29). VHL interagit directement avec l'élongine C par son domaine a. Le domaine β se situe dans la partie N- terminale et est responsable de l'interaction de VHL avec le substrat.

Gène VHL et voie de réponse à l'hypoxie

Le premier substrat identifié du complexe CBC^{vhl} a été HIFα (*hypoxia inducible factor* α) (30). VHL apparaît donc indispensable à la dégradation de HIFα par la voie de protéolyse ubiquitine-protéasome. Cette interaction a permis d'établir le lien entre un suppresseur de tumeur, VHL, et la réponse tumorale à l'hypoxie, relayée par les facteurs de transcription HIF.

Les facteurs HIF-1 et HIF-2 sont constitués d'une chaîne HIFα, spécifique de la réponse au stress hypoxique, et d'une chaîne HIFβ (ou ARNT pour *aryl hydrocarbon*

www.lemanip.com
www.lemanip.com

receptor nuclear translocator), ces facteurs se fixent sur les promoteurs des gènes cibles par l'intermédiaire de la séquence HRE (*hypoxia responsive element*). La chaîne HIFα possède un domaine ODD (*oxygen dependant degradation domain*) responsable de sa dégradation en condition normoxique et de sa stabilisation en condition hypoxique. Cette régulation fait intervenir une proline hydroxylase dépendante du fer et de l'oxygène qui hydroxyle, en condition de normoxie, la proline en position 564 (Pro564) de la chaîne α, permettant ainsi sa fixation à VHL. L'interaction HIFα/proline hydroxylase/VHL est un modèle de régulation de réponse à l'hypoxie (fig. 8). En l'absence d'hydroxylation sur la proline 564, il ne peut y avoir dégradation de la chaîne HIFα, qui est alors transportée dans le noyau, où elle se lie à la sous-unité HIFβ pour activer la transcription des gènes cibles (29). Parmi ces cibles, le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et le PDGFb (*platelet derived growth factor*), qui jouent un rôle majeur dans l'angiogenèse, seront traités dans un autre chapitre.

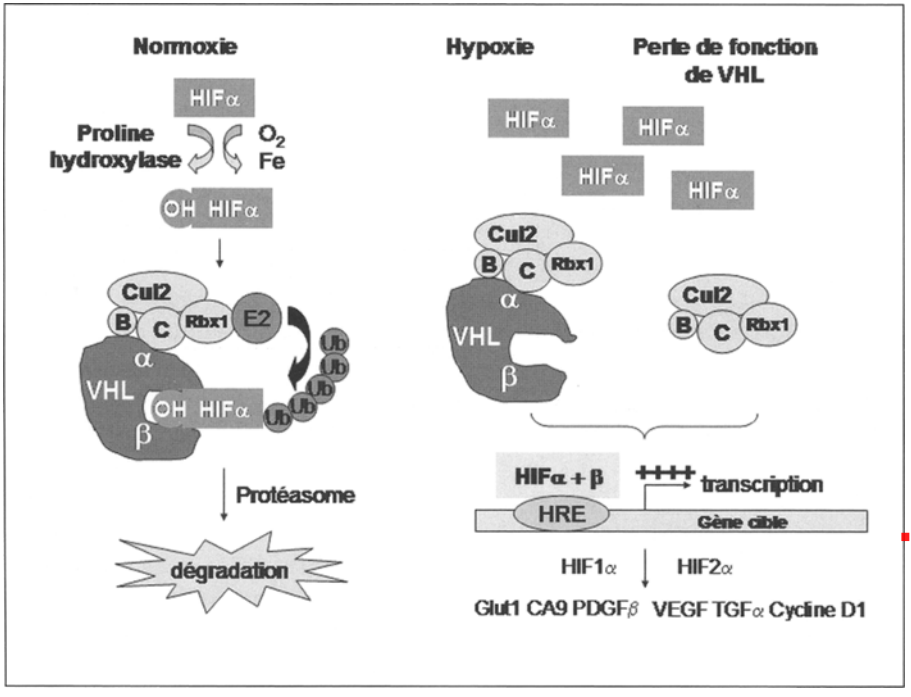


Fig. 8 - La voie VHL-HIF et la réponse à l'hypoxie. E2 ubiquitine Conjugase. L'élongine B (B) l'élongine C (C) la culline 2 (Cul2) et Rbx1 associés à VHL forment le complexe de l'ubiquitine ligase ou E3. Son interaction avec HIFα en condition de normoxie conduit à la dégradation de ce dernier par le protéasome. En revanche, l'hypoxie ou d'autres conditions modifiant l'activité de la proline hydroxylase, ou bien encore une perte de VHL entraînent une stabilisation de HIFα et une activation de la transcription de gènes cibles.

Certaines cibles de HIF sont spécifiquement dépendantes de HIF-1 comme le CA9 (31) alors que le VEGF, le TGFα et la cycline D1 sont activés par HIF-2 dans les lignées cellulaires déficientes en protéine VHL (32). HIF-2 favoriserait la progression dans le cycle cellulaire et donc la prolifération de ces cellules, mais cet effet pourrait être contré par HIF-1α, de manière dose-dépendante. Les deux facteurs agiraient

www.lemanip.com
www.lemanip.com

donc sur le même effecteur ; il pourrait s'agir du facteur de transcription MYC, un régulateur central du cycle cellulaire (33, 34). Ces données obtenues à partir de l'étude des CRCC de la maladie de VHL sont importantes à considérer pour comprendre la relation entre stabilisation de HIF et développement des CCRC, nombre de ces tumeurs perdant l'expression de HIF-1α au cours de leur progression à partir des lésions dysplasiques, alors que celle de HIF-2α est maintenue (35).

Autres fonctions du gène VHL

D'autres mécanismes régulateurs de l'architecture tissulaire, relayés par VHL, pourraient rendre compte de son rôle de gène suppresseur de tumeur dans la carcinogenèse rénale, indépendamment de HIF. La perte de VHL entraîne *in vitro* dans la cellule une désorganisation des microtubules (36). Ce phénomène peut être à l'origine d'un dysfonctionnement des centrosomes et des cils. Sachant que les patients atteints de maladie de VHL peuvent présenter des kystes rénaux, et que la désorganisation des cils conduit à la formation de kystes, il est tentant de lier le rôle de VHL à celui de ces structures dans la polarisation cellulaire (37). L'un des processus lié à l'invasion tumorale est la motilité cellulaire. Dans le rein celle-ci est relayée par l'*hepatocyte growth factor* (HGF) et son récepteur MET. Un lien a été établi in vitro entre VHL et l'invasion tissulaire relayée par HGF et la voie de la β-caténine, VHL inhibant cette voie oncogénique dans les lignées cellulaires rénales (38, 39). Un autre processus favorisant l'invasion tumorale est la destruction de la matrice extracellulaire. VHL est nécessaire à l'assemblage du réseau de fibronectine. L'introduction de formes mutées de VHL dans des lignées rénales n'exprimant pas la protéine normale, elle entraîne la désorganisation de la matrice extracellulaire, facilitant invasion tumorale et angiogenèse dans des modèles animaux de xénogreffes. De plus, cette déstructuration serait nécessaire à l'activité proangiogénique du VEGF (40). Une limite importante à la démonstration de l'implication directe de VHL dans la transformation des cellules tubulaires rénales est l'absence de développement de tumeurs rénales dans les modèles murins invalidés pour VHL, malgré l'apparition de kystes (41). Cependant, l'étude des corrélations génotypes-phénotypes plaide indirectement en sa faveur. En effet, les mutations de VHL dans le type 2B de la maladie affectent l'association de la protéine aux microtubules, au contraire des mutations des formes 2A qui, elles, ne développent pas de CCRC.

Gène VHL et CCRC sporadiques

Malgré la meilleure compréhension de la voie VHL/HIF, il reste difficile d'établir le lien exact entre l'inactivation de VHL, la réponse à l'hypoxie et le développement du cancer rénal sporadique. Dans les CCRC sporadiques, la grande fréquence de perte d'hétérozygotie en 3p s'associe à des mutations de VHL (dans plus de la moitié des cas) et plus rarement à une hyperméthylation du promoteur du gène (25-27), mais l'accumulation de données ne permet toujours pas de trancher quant à l'influence de

www.lemanip.com
www.lemanip.com

l'existence de telles altérations de VHL sur le pronostic de la tumeur. Certains auteurs trouvent une influence négative de la perte de VHL sur la survie (42, 43), d'autres un effet positif (26, 44) ou bien aucune corrélation avec les critères pronostiques ou la survie spécifique (7). Ces discordances pourraient s'expliquer par des biais de recrutement et imposent des corrélations plus précises avec chaque paramètre tumoral.

Qu'observe-t-on in vivo *quant à l'expression des facteurs HIF-1 et -2 ?*

Dans une série de 40 CCR Wiesener *et al.* ont pu détecter HIF-1a dans 75 % des tumeurs à cellules claires et seulement 38 % des autres types (45). Turner *et al.* ont retrouvé également, dans une cohorte de 45 CCR, une plus forte expression des facteurs HIF-1 et 2 dans les carcinomes à cellules claires que dans les autres types. L'expression des deux facteurs était retrouvée dans 65 % des CCRC, HIF-1 seul dans 14 % HIF-2 seul dans 15 % des CCRC, l'influence des mutations de VHL étant plus marquée pour HIF-2a. Une surexpression de Glut-1 et du VEGF était observée dans les tumeurs exprimant HIF (46). Une étude récente portant sur l'expression de HIF-1 dans 92 CCR confirme les données précédentes et montre que HIF-1 est un facteur pronostique indépendant. Paradoxalement, l'expression élevée de HIF-1 est corrélée à une meilleure survie (47). Une autre cible spécifique de HIF-1, CA9, est surexprimée dans 94 % des cancers du rein et est corrélée à la réponse au traitement et aux facteurs clinico-pathologiques. L'expression du CA9 permettrait aux tumeurs rénales de s'adapter à un milieu acide et hypoxique favorisant la progression locale et les métastases ; La diminution de son expression est associée à une survie altérée (48). Il apparaît nécessaire, au vu des récentes découvertes sur les différents rôles de HIF-1 et de HIF-2 d'étendre de telles études en recherchant si l'expression de ces deux facteurs corrèle différemment avec la survie des patients. En effet, la propriété attribuée à HIF 1 d'inhiber la prolifération cellulaire, récemment mise en avant par les résultats expérimentaux, pourrait expliquer le meilleur pronostic des CCRC surexprimant HIF-1 et le pronostic sévère associé à une diminution du CA9, témoin dans ces tumeurs d'une inhibition de HIF-1.

Syndrome héréditaire HLRCC

Les carcinomes à cellules rénales de type papillaire se répartissent en type 1 et type 2 selon des critères histologiques et pronostiques. Des formes de type 2, les plus agressives ont été retrouvées récemment chez des patients atteints du syndrome héréditaire HLRCC. Le gène en cause est celui de la fumarate hydratase, une enzyme du cycle de Krebs impliquée dans l'oxydation (ou respiration) des glucides, des acides gras et des acides aminés dans la mitochondrie. Les taux élevés de facteur HIF retrouvés dans ces tumeurs seraient dus à une inhibition, par le fumarate accumulé, de la proline hydroxylase, enzyme clé de la dégradation de HIF. Le modèle murin d'invalidation de la fumarate hydratase présente une prolifération de l'épithélium rénal et des kystes rénaux, une situation comparable au modèle vhl$^{-/-}$ (49, 50). L'étude comparée de tels

www.lemanip.com
www.lemanip.com

modèles permettra peut-être de montrer comment HIF intervient dans la genèse de ces lésions.

Il faut en rapprocher les CCR associés aux paragangliomes héréditaires. Ce syndrome est lié à la mutation du gène de la succinate-déshydrogénase (SDHB), appartenant elle aussi au cycle de Krebs. Bien que très rares, ces syndromes sont intéressants à étudier car ils pointent la mitochondrie comme modulateur potentiel de la réponse à l'hypoxie. De plus, ils montrent que les anomalies moléculaires des deux formes les plus sévères de CCR, les carcinomes conventionnels et papillaires de type II, affecteraient des voies communes de réponse à l'hypoxie (fig. 9).

CCR papillaires héréditaires

Cette maladie autosomique dominante et à pénétrance très forte se caractérise par la survenue de cancers papillaires bilatéraux et multifocaux de type 1. Le gène impliqué dans ces formes de cancer familiaux est le proto-oncogène *MET* localisé en 7q31.1-34. MET est le récepteur membranaire à activité tyrosine kinase du facteur HGF vu précédemment. Les mutations retrouvées dans les familles atteintes et dans des carcinomes papillaires sporadiques activent le domaine tyrosine kinase de façon constitutive (30). Une trisomie du chromosome 7 est très fréquemment rencontrée dans les

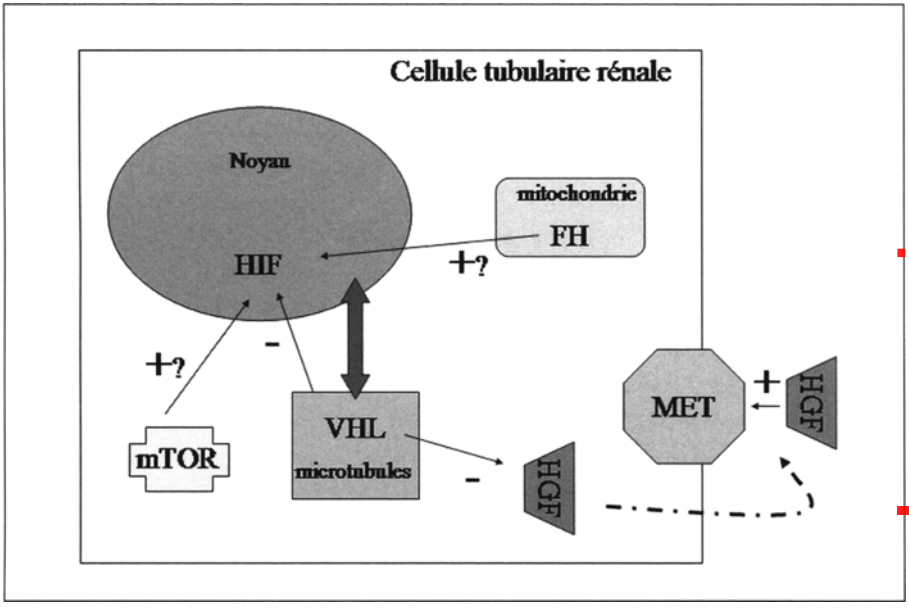


Fig. 9 - Principales voies moléculaires potentiellement dérégulées dans la carcinogénèse rénale. La perte de fonction de VHL, l'accumulation de fumarate secondaire à un déficit en fumarate hydratase (FH) ou une activation de mTOR pourrait enclencher la voie de réponse à l'hypoxie relayée par HIF, participant à la pathogénie des carcinomes à cellules claires et papillaires de type 2. Dans les cancers papillaires de type 1, la voie HGF/MET est constitutivement activée par des mutations du récepteur touchant son domaine tyrosine kinase.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

CCR papillaires. L'étude des trisomies 7 dans le syndrome héréditaire a montré l'existence d'une duplication de l'allèle muté dans 100 % des cas, confirmant le rôle oncogénique des mutations de MET. Les découvertes sur la génétique des CCR papillaires héréditaires ont ouvert la voie au développement d'antagonistes spécifiques ou d'anticorps monoclonaux dirigés contre MET, actuellement en cours d'essais thérapeutiques (51).

Oncocytomes familiaux et cancers rénaux associés au syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) est une génodermatose à transmission autosomique dominante associant des lésions cutanées sur la partie supérieure du corps, des kystes pulmonaires favorisant la survenue de pneumothorax et des tumeurs coliques et rénales. Les tumeurs rénales observées dans ce cadre sont de natures diverses : oncocytomes, CCR chromophobe, papillaire ou à cellules claires. Le gène *BHD* (la folliculine), assigné au chromosome 17p n'a pas de fonction connue pour l'instant. Cependant, l'identification de mutations et de méthylation du promoteur de ce gène, dans des tumeurs rénales sporadiques de tous types histologiques, suggère une implication de la folliculine dans la tumorigenèse rénale (51).

Sclérose tubéreuse de Bourneville

Un peu en dehors de ce cadre car affectant aussi bien le tissu mésenchymateux qu'épithélial, il faut citer la sclérose tubéreuse de Bourneville. Cette affection est due soit à des mutations de TSC1 (hamartine), soit de TSC2 (tubérine), deux suppresseurs de tumeurs qui coopèrent pour réguler la croissance cellulaire. Ces gènes seraient impliqués à un stade extrêmement précoce du développement rénal. L'atteinte rénale prédominante est une polykystose avec angiomyolipomes multiples, mais, bien que rares, les lésions tumorales, oncocytomes, CCR, sont intéressantes à connaître car elles établissent un lien potentiellement causal entre la carcinogenèse rénale et la voie mTOR. Le complexe TSC1/TSC2 inhibe mTOR (*mammalian target of rapamycin*), une kinase régulant la synthèse protéique par l'intermédiaire de la kinase S6 et du facteur 4E-BP1 (eIF4E binding protein 1). Il a été récemment montré que mTOR activait HIF (52), mais il reste à établir si HIF est le médiateur des effets tumorigènes de mTOR. La voie mTOR est, dans de nombreux types de cancers, activée par une perte de fonction du suppresseur de tumeur PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10*), événement qui apparaît, dans les CCRC, bien moins fréquent que l'inactivation de VHL. Peu de données sont actuellement disponibles concernant l'activation de la voie de mTOR dans les CCR sporadiques. Bien que les mécanismes n'en soient pas décrits, cette activation serait corrélée à un pronostic (53) défavorable.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Gratuittement

www.lemanip.com

Radiologie et imagerie medicale

Livres,memoires,rapport de stage,courses,radiologie conventionnelle,Scanner,TDM,IRM,Scintigraphie, Medecine nucleaire,Radiotherapie,Radiologie Interventionnelle,Oncologie,Clichees,Cas interpretes,exposes,medecine

https://www.lemanip.com/

www.lemanip.com

Voies moléculaires dans le cancer du rein : hypothèses actuelles et stratégies thérapeutiques

Trois grandes voies moléculaires se dégagent de l'étude des syndromes héréditaires comportant différents types de cancer du rein. Les voies de réponse à l'hypoxie seraient dérégulées de façon prépondérante dans les CCR à cellules claires et papillaires de type 2, les formes histologiques les plus agressives. La voie de signalisation HGF/MET est impliquée dans les CCR papillaires de type 1 et serait altérée par la perte de fonction de VHL dans les CCR à cellules claires. Enfin la voie mTOR est impliquée dans de nombreux cancers et son importance reste à préciser dans la tumorigenèse rénale (fig. 9).

Le fait que les mêmes voies soient partiellement communes aux deux types histologiques conventionnel et papillaire n'est pas surprenant dans la mesure où ils dérivent tous deux du même segment du tubule rénal. Les profils différents d'altérations chromosomiques retrouvés dans les CCR conventionnels et papillaires sporadiques pourraient être liés au fait que les CCR conventionnels se développent à partir de cellules tubulaires différenciées, alors que les papillaires ont une origine embryonnaire (21).

La dissection de ces voies moléculaires, bien qu'incomplète, a permis d'établir des stratégies thérapeutiques qui bouleversent actuellement la prise en charge des patients atteints de CCR sporadiques métastatiques. Un nouveau champ d'investigation s'ouvre à présent avec la recherche de marqueurs pronostiques de réponse ou de résistance à ces traitements. En particulier, l'évolution rapide des connaissances sur la régulation de la réponse cellulaire à l'hypoxie montre qu'il faut demeurer prudent dans la conception de thérapeutiques anticancéreuses dirigées contre les facteurs HIF. Cette régulation s'avère complexe, elle s'exercerait par l'intermédiaire de HIF-1 et HIF-2, l'un pouvant contrebalancer l'autre, avec possiblement des effets différents en fonction de la biologie d'un type donné de tumeur. Parmi les nouvelles stratégies ciblées, l'inhibition de la voie mTOR semble prometteuse. Il est nécessaire, pour mieux définir les groupes de patients qui pourraient en bénéficier, de préciser ses mécanismes d'activation dans les cancers du rein sporadiques.

Références

1. Compérat E, Vasiliu V, Ferlicot S *et al.* (2005) Tumeurs du rein : nouvelles entités. Ann Pathol 25: 117-33
2. Pellerin M, Coquille F, Molinie V *et al.* (2003) Masses liquidiennes des reins. Feuil Radiol 43: 379-90
3. Bloom TL, Gray Sears CL, Williams TR *et al.* (2003) Multilocular cystic renal cell carcinoma with osseous metaplasia in a 25-year-old woman. Urology 61: 462
4. Argani P, Antonescu C, Couturier J *et al.* (2002) PRCC-TFE3 Renal carcinomas. Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X ;1)(p11.2 q21). Am J Surg Pathol 26: 1553-6

www.lemanip.com
www.lemanip.com

5. Argani P, Lal P, Hutchinson B *et al.* (2003) Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplamss with TFE3 gene fusions. Am J Surg Pathol 27: 750-61
6. Delahunt B, Eble JN, McCredie MRE *et al.* (2001) Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and aptient survival in 66 cases. Hum Pathol 32: 590-5
7. Yang X, Tan MH, Kim HL *et al.* (2005) A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. Cancer Res 65: 5628-37
8. Pavlovich CP, McClellan MW, Eyler RA *et al.* (2002) Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. Am J Surg Pathol 26: 1542-52
9. Skinnider BF, Amin MB (2005) An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. Sem Diag Pathol 22: 51-68
10. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 6: 655-63
11. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W (1969) The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 101: 297-301
12. Ed Eble JN, Sauter G, Epstein JI *et al.* (2004) WHO classification of tumors. Tumors of the genitourinary and male genital organs. IARC Press, Lyon
13. Al-Aynati M, Chen V, Salama S *et al.* (2003) Interobserver and intraobserver variability usin the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. Arch Pathol Lab Med 127: 593-6
14. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N *et al.* (2005) Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system. Cancer 103: 68-75
15. Lang H, Lindner V, de Fromont M *et al.* (2005) Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. Cancer 3: 625-9
16. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM (1988) Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. Cancer 61: 1639-51
17. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma (2003) Urol Clin North Am 30: 467-80
18. Bretheau D, Lechevallier E, De Fromont M *et al.* (1995) Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. Cancer 76: 2543-9
19. Dupre F, Guyetant S, Chautard D *et al.* (1998) Valeur pronostique du grade de Fuhrman dans le carcinome à cellules rénales. Une étude de 170 cas. Ann Pathol 18: 88-97
20. Rioux-Leclercq N *et al.* (2007) Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. Cancer 109: 868-74
21. van den Berg E, Storkel S (2003) Kidney: Renal cell carcinoma. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol, june 2003
22. Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JM *et al.* (2002) Understanding familial and non-familial renal cell cancer. Hum Mol Genet 11: 2489-98
23. Chauveau D, Duvic C, Chretien Y *et al.* (1996) Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. Kidney Int 50: 944-51
24. Latif F, Tory K, Gnarra J *et al.* (1993) Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 260: 1317-20
25. Gnarra JR, Tory K, Weng Y *et al.* (1994) Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. Nat Genet 7: 85-90

www.lemanip.com
www.lemanip.com

26. Yao M, Yoshida M, Kishida T *et al.* (2002) VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. J Natl Cancer Inst 94: 1569-75
27. Banks RE, Tirukonda P, Taylor C *et al.* (2006) Genetic and epigenetic analysis of von Hippel-Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. Cancer Res 66: 2000-11
28. Turcotte S, Desrosiers RR, Béliveau R (2004) Hypoxia upregulates von Hippel-Lindau tumor-suppressor protein through RhoA-dependent activity in renal cell carcinoma. Am J Physiol Renal Physiol 286: F338-48
29. Maynard MA, Ohh M (2004) von Hippel Lindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible factor in kidney cancer. Am J Nephrol 24: 1-13
30. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang (1999) The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. Nature 399: 271-5
31. Grabmaier K, de Weijert MC, Veraegh GW *et al.* (2004) Strict regulation of CAIXG250/MN by HIF-1a in clear cell renal cell carcinoma. Oncogene 23: 5624-31
32. Raval RR, Lau KW, Tran, MG *et al.* (2005) Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. Mol Cell Biol 25: 5675-86
33. Zhang H, Gas P, Fukuda R *et al.* (2007) HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL deficient renal cell carcinoma by repression of c-Myc activity. Cancer Cell 11: 407-20
34. Gordan JD, Bertout JA, Hu CJ *et al.* (2007) HIF-2a promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-Myc transcriptional activity. Cancer Cell 11: 335-47
35. Mandriota SJ, Turner KJ, Davies DR *et al.* (2002) HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. Cancer cell 1: 459-68
36. Hergovich A, Lisztwan J, Barry R *et al.* (2003) Regulation of microtubule stability by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein pVHL. Nat cell Biol 5: 64-70
37. Kuehn EW, Walz G, Benzing T (2007) von Hippel Lindau: a tumor suppressor links microtubules to ciliogenesis and cancer development. Cancer Res 67: 4537-40
38. Koochekpour S, Jeffers M, Wang PH *et al.* (1999) The von Hippel-Lindau suppressor gene inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor-induced invasion and branching morphogenesis in renal carcinoma cells. Mol Cell Biol 19: 5902-12
39. Peruzzi B, Athauda G, Bottaro DP (2006) The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene product represses oncogenic b-catenin signaling in renal carcinoma cells. Proc Natl Acad Sci USA 103: 14531-6
40. Kurban G, Hudon V, Duplan E *et al.* (2006) Characterization of a von Hippel lindau path way involved in extracellular matrix remodeling, cell invasion and angiogenesis. Cancer Res 66: 1313-9
41. Rankin EB, Tomaszewski JE, Haase VH (2006) Renal cyst development in mice with conditional inactivation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor. Cancer Res 66: 2576-83
42. Schraml P, Struckmann K, Hatz F *et al.* (2002) VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. J Pathol 196: 186-93

www.lemanip.com
www.lemanip.com

43. Brauch H, Weirich G, Brieger J *et al.* (2000) VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation. Cancer Res 60: 1942-8
44. Parker AS, Cheville JC, Lohse CM *et al.* (2004) Loss of expression of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein associated with improved survival in patients with early-stage clear cell renal cell carcinoma. Urology 65: 1090-5
45. Wiesener MS, Munchenhagen PM, Berger I *et al.* (2001) Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. Cancer Res 61: 5215-22
46. Turner KJ, Moore JW, Jones A *et al.* (2002) Expression of hypoxia-inducible factors in human renal cancer: relationship to angiogenesis and to the von Hippel-Lindau gene mutation. Cancer Res 62: 2957-61
47. Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K (2005) The expression of Hypoxia-inducible factor 1a is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 11: 1129-35
48. Bui MH, Seligson D, Han KR *et al.* (2003) Carbonic anhydrase IX is an independant predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. Clin Cancer Res 9: 802-11
49. Ratcliffe PJ (2007) Fumarate hydratase deficiency and Cancer: activation of hypoxia signaling? Cancer Cell 11: 303-5
50. Schmidt L, Duh F-M, Chen F *et al.* (1997) Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 16: 68-73
51. Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R *et al.* (2007) Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapy. Clin Cancer Res 13: 671s-9s
52. Hudson CC, Liu M, Chiang GG *et al.* (2002) Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and functionby the mammalian target of rapamycin. Mol Cell Biol 22: 7004-14
53. Pantuck AJ Seligson DB, Klatte T *et al.* (2007) Pronostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. Cancer 109: 2257-67

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Comment prédire le risque évolutif chez les patients atteints d'un cancer du rein ?

Pierre Karakiewicz, Gregory Verhœst et Georges C. Hutterer

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Apporter au clinicien une liste complète comparative des différents modèles pronostiques disponibles dans le cancer du rein
- Décrire les outils disponibles de validation de ces modèles
- Décrire les avantages et inconvénients des différents modèles

Points importants

- Quand on envisage une prédiction pronostique incluant tous les stades tumoraux, le modèle devrait se limiter aux individus stadifiés chirurgicalement, quand on sait que le stade tumoral, le grade et le sous-type histologique accroissent virtuellement la précision de la prédiction de 60 à 90 %.
- Actuellement, le nomogramme de Karakiewicz *et al.* représente l'outil le plus performant (1). Le score UISS reste la meilleure alternative (8).
- Pour les patients métastatiques, le modèle de Motzer *et al.* reste le standard (14-16).
- Néanmoins, des trois principaux critères du modèle de Motzer, il a été récemment démontré que deux d'entre eux (l'index de Karnofsky et l'anémie) n'apportaient aucune contribution à la valeur prédictive, alors que des variables provenant de l'examen histologique de la tumeur primitive étaient plus informatives (17, 19).
- Enfin, il est impératif de perpétuellement réévaluer et de mettre à jour les systèmes pronostiques existants. Les systèmes futurs devront probablement exclure les données histologiques, au profit de l'étude protéomique et des marqueurs moléculaires.

www.lemanip.com

Références clés

- Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK *et al.* (2007) Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol 25: 1316-22
- Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F *et al.* (2001) Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol 19: 1649-57

- Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T *et al.* (2001) Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. Urology 58: 141-5
- Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ *et al.* (2001) A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 166: 63-7
- Frank I, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 168: 2395-400

Prédire les risques dans le cancer du rein : les enjeux

L'évolution du mode de présentation des carcinomes à cellules rénales (CCR) et l'explosion de nouvelles modalités de traitement ont révolutionné la prise en charge des CCR à tous les stades. Cependant, l'accroissement exponentiel des options thérapeutiques a rendu complexe la décision du clinicien. Plusieurs outils pronostiques ont été développés afin de permettre la décision la plus rationnelle, fondée sur les connaissances contemporaines. La majorité est représentée par des nomogrammes permettant une individualisation du risque. Ces instruments peuvent être divisés en quatre catégories : (1) prédire le risque de récidive avant la néphrectomie, (2) prédire le risque de progression après néphrectomie en utilisant les caractéristiques histologiques de la tumeur, (3) prédire la survie après néphrectomie pour tous les stades des CCR et, enfin, (4) prédire la survie après néphrectomie chez les patients métastatiques.

Critères de validation d'un modèle prédictif

Pour valider un modèle pronostique, la clé est d'évaluer la valeur prédictive du modèle de façon interne ou externe, ainsi que l'aspect graphique de la performance comparé aux données observées (« *calibration plot* »). La valeur prédictive est mesurée grâce à l'aire sous la courbe obtenue grâce à une modification de la méthode décrite par Harrell pour les données censurées. Le hasard représente une valeur prédite de 50 %, et la prédiction parfaite est de 100 %. Le meilleur moyen pour vérifier l'exactitude du modèle reste de le valider à l'aide d'une cohorte indépendante et externe de patients. Initialement, chaque modèle est développé dans une optique bien définie et ne devrait être employé que dans cet objectif prédéfini. Par exemple, nous avons récemment mis au point un nomogramme capable de déterminer la survie spécifique après néphrectomie dans les CCR (fig. 1) (1). Ce modèle prédit ainsi le risque individuel de décès par cancer après chirurgie à 1, 2, 5 et 10 ans. La comparaison des prédictions du nomogramme à des instants précis avec les taux de survie spécifique observés peut être évaluée par la calibration, où une ligne de 45° représente une corrélation parfaire entre les prédictions et ce qui fut observé (fig. 2).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

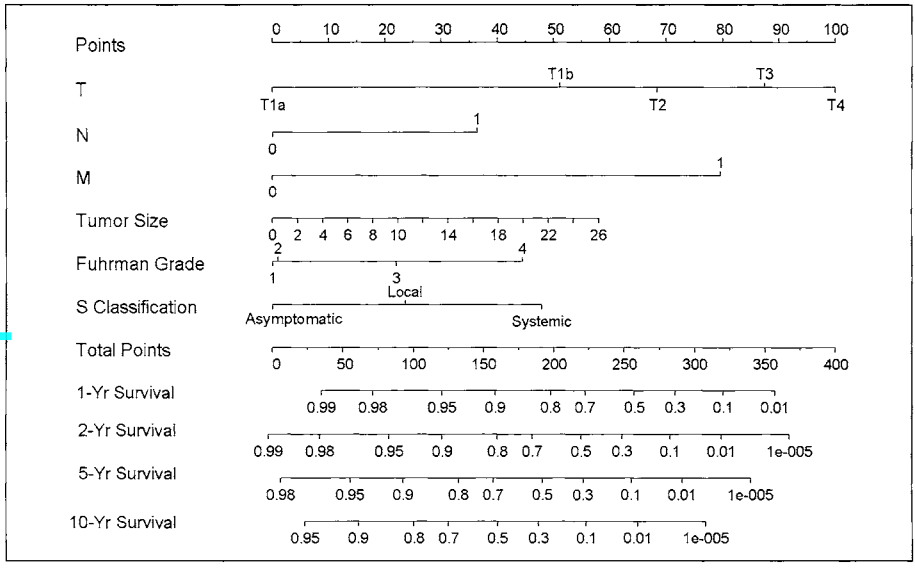


Fig. 1 - Nomogramme prédictif de la survie spécifique des CCR à 1, 2, 5 et 10 ans. T : stade T ; N : stade N, métastases ganglionnaires (0 : non, 1 : oui) ; M : stade M, métastases à distance (0 : non, 1 : oui) ; *tumor size :* taille de la tumeur : S classification : classification symptomatique. *Fuhrman grade :* grade de Fuhrman ; Yr : année ; survival : survie.

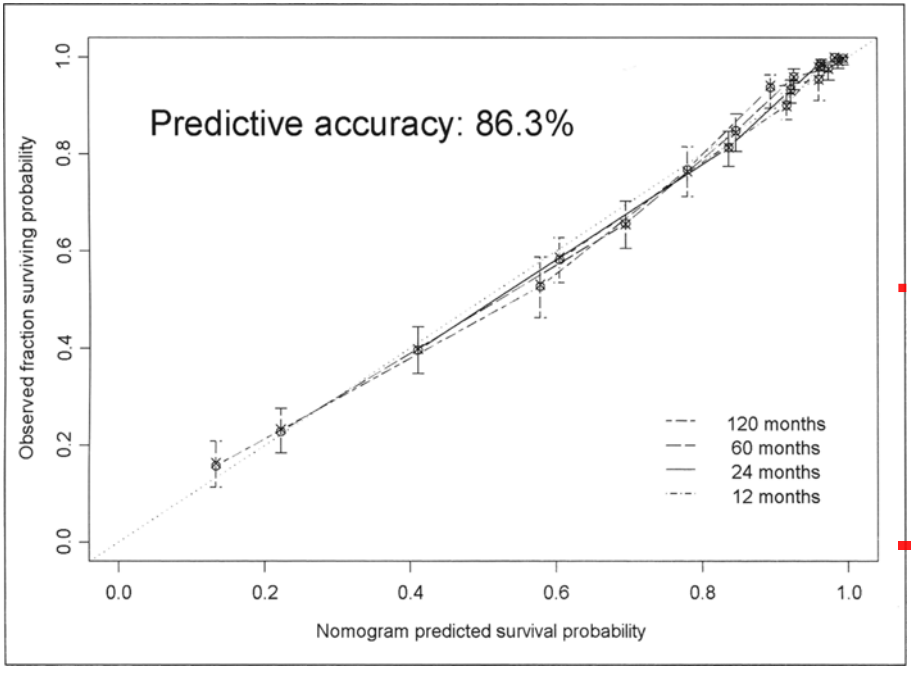


Fig. 2 - Courbe de calibration du nomogramme de Karakiewicz (86,3 % de précision) prédictif de la survie spécifique des CCR à 1, 2, 5 et 10 ans, comparé à l'évolution réelle de la cohorte. *predictive accuracy :* valeur prédictive du modèle ; *nomogram predicted survival probability :* survie prédite selon le nomogramme ; *observed fraction surviving probability :* probabilité de survie observée de la cohorte ; *months :* mois.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Prédire le risque de récidive avant néphrectomie (tableau I)

Les techniques mini-invasives se traduisent souvent par une destruction tumorale sans analyse histologique possible. Cependant, tous les modèles virtuels pronostiques actuels sont intimement liés au stade tumoral et au grade (1). Pour contourner ce problème, sur les données de 296 patients ayant bénéficié d'une néphrectomie pour CCR, Yaycioglu *et al.* ont développé un modèle séparant le risque de récurrence de CCR entre les bas (pT1) et les plus hauts stades (pT2-4), en fonction de la présence ou non de symptômes lors du diagnostic et de la taille tumorale (2). La précision du modèle n'a pas été rapportée. Cependant, les auteurs indiquent que le système surestimait potentiellement la probabilité des patients avec un risque faible (pT1) rapporté à la distribution des stades histologiques observés (modèle 79 % versus 45 % observés). Une validation externe de ce modèle retrouvait une précision de 65,1 % pour prédire le risque de récurrence de CCR (3). Un modèle comparable mis au point par Cindolo *et al.* (4) (n = 660) s'appuie sur les mêmes éléments pour séparer les risques favorables et péjoratifs de récidive. La validation externe du modèle retrouve une précision de 67,2 % (3). Ces estimations apparaissent meilleures que la prédiction liée au hasard (50 %). Néanmoins, ceux-ci sont loin d'être parfaits et, comme l'a démontré Yaycioglu *et al.*, de nombreux patients (plus de 30 %) resteraient inclassables (2). Ces deux modèles cliniques (tableau I) offrent donc des possibilités limitées pour prédire l'histoire naturelle des CCR traités, et mettent en évidence le rôle central du stade tumoral, du sous-type histologique et du grade de Fuhrman dans la stratification pronostique des patients atteints d'un CCR (1, 2, 4).

Tableau I - Comparaison des modèles pronostiques préopératoires prédictifs de survie spécifique sans récidive.

Modèle	Nombre de patients	Population visée	Facteurs prédictifs	Aire sous la courbe (précision)
Yaycioglu *et al.* (2) (2001)	296	CCR localisés	Symptômes, taille tumorale	65,1 % (3)
Cindolo *et al.* (4) (2005)	660	CCR localisés	Symptômes, taille tumorale	67,2 % (3)

CCR : carcinome à cellules rénales ; ( ) indique la référence.

Prédire le risque de progression après néphrectomie à l'aide des caractéristiques tumorales histologiques (tableau II)

En 2001, Kattan *et al.* décrivent le premier nomogramme capable de prédire le risque de récidive après néphrectomie (5). Une précision de 74 % était rapportée après validation interne. Celui-ci était fondé sur la présence de symptômes, le sous-type histologique, la taille tumorale, et le stade T de la classification TNM 1997 chez

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau II - Comparaison des modèles après néphrectomie prédisant le risque de récidive.

Modèle	Nombre de patients	Population visée	Sous-types histologiques	Facteurs prédictifs	Critère étudié	Aire sous la courbe
Kattan *et al.* (5) (2001)	601	CCR localisés	Tous types	Symptômes (asymptomatique, localisé, systémique) Histologie (conventionel, chromophobe, papillaire) Taille tumorale Stade TNM 1997	Récidive globale	74, 81 % (3)
Sorbellini *et al.* (6) (2005)	701	CCR localisés	Carcinomes à cellules claires	Symptômes (asymptomatique, localisé, systémique) Taille tumorale Stade histologique Grade de Fuhrman Nécrose tumorale Envahissement vasculaire	Récidive globale	82 %
Frank *et al.* (7) (2003)	1 864	CCR localisés	Carcinomes à cellules claires	Âge Sexe Symptômes Stade TNM Grade nucléaire de Fuhrman Nécrose tumorale Présence de zones sarcomatoïdes Architecture kystique Multifocalité Présence de marges positives Type de néphrectomie (radicale/partielle)	Sites spécifiques de récidive : – abdominal – thoracique – osseux	80,5 % 82,6 % 80,0 %

CCR: Carcinome à cellules rénales ; ( ) indique la référence.

601 patients traités par néphrectomie. Une validation externe ultérieure a retrouvé une précision de 81 % (3). Une version affinée fut publiée 4 ans plus tard (6). La restriction aux carcinomes à cellules claires (n = 883), en permettant d'y inclure le grade de Fuhrman, augmentait alors la valeur prédictive à 82 %. Les auteurs justifient l'exclusion des CCR de type chromophobes et papillaires par leurs caractéristiques pronostiques bénignes et la prédominance du sous-type à cellules claires. Le grade de Fuhrman et l'envahissement microvasculaire représentaient les seuls facteurs pronostiques indépendants de récidive. Paradoxalement, la nécrose tumorale apparaissait comme un élément protecteur.

Frank *et al.* ont rapporté un autre modèle multivarié prédisant la récidive après néphrectomie (7). Ce dernier était également restreint au sous-type à cellules claires

www.lemanip.com
www.lemanip.com

(n = 1 864). Les enjeux du modèle étaient de prédire la récidive abdominale (précision de 80,5 % après validation interne), la récidive thoracique (82,6 %) et la récidive osseuse (80 %). Le dernier système pronostique sur la récidive au niveau cérébral ne put être développé de façon satisfaisante. À noter que la présence d'une nécrose tumorale augmentait le risque de récidive pour chacun d'entre eux.

Lorsqu'on analyse ces trois modèles, il apparaît que l'on prédit mieux la survie sans récidive (tableau II) lorsqu'on se restreint aux carcinomes à cellules claires (5-7). Néanmoins, la récidive est possible dans les carcinomes de type chromophobes et papillaires, même si elle reste exceptionnelle et difficilement prévisible. Les modèles pronostiques capables de prédire le risque de récidive représentent l'approche idéale pour identifier les candidats à un traitement adjuvant, dans la mesure où la récidive survient plus précocement dans l'histoire naturelle que le décès du patient. D'un autre côté, certaines récidives restent localisées et leur histoire naturelle pourrait être prolongée, ne justifiant pas un traitement toxique, onéreux ou de rattrapage.

Prédire la survie après néphrectomie dans tous les stades des CCR (tableau III)

La survie reste finalement le déterminant ultime à valider pour tout modèle pronostique en cancérologie. Il est en effet primordial de pouvoir identifier les patients à risque élevé de décès par CCR. Ceux-ci sont susceptibles de recevoir un traitement adjuvant, une surveillance plus rapprochée et l'instauration plus précoce d'un traitement de rattrapage. Par exemple, une grande majorité de patients présentant des tumeurs classées T3 sont à haut risque de décès par CCR, malgré une résection tumorale complète et l'absence de métastases ganglionnaires et à distance. Ces individus peuvent très bien être identifiés avec les modèles actuels. Les systèmes prédictifs de survie peuvent également être utilisés pour identifier les patients présentant un faible risque de mortalité par CCR. Certains individus en effet ne sont pas de bonnes cibles en termes de coût de santé publique pour les thérapies ciblées ou de rattrapage. Par exemple, les patients présentant une tumeur de bas grade pT1a ont peu de risque de décéder de leur cancer. Un traitement adjuvant ou une surveillance rapprochée représentent alors des surtraitements ou un excès de prise en charge et ne peuvent donc être recommandés.

Les systèmes de survie pronostiques actuels peuvent être divisés en deux catégories : les systèmes applicables à tous les patients présentant un CCR (tableau III), et les systèmes restreints aux patients métastatiques (tableau IV). L'University of California, Los Angeles Integrating Staging System (UISS) a été publié en 2001 et représentait la première approche systématique de classification pronostique de tous les stades de CCR (8). C'est à l'heure actuelle le système pronostique le plus utilisé. Dans sa première version, l'UISS définissait cinq groupes pronostiques établis à partir de 661 patients traités par néphrectomie (8). La classification s'appuyait sur le stade T de la classification AJCC, le grade de Fuhrman et l'ECOG (*Eastern Cooperative*

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau III - Comparaison des modèles après néphrectomie prédisant la survie spécifique.

Modèle	Nombre de patients	Population visée	Sous-types histologiques	Groupes de risque	Facteurs prédictifs	Aire sous la courbe (Précision)
Frank *et al.* (12) (2002)	1801	CCR localisés	Cellules claires		Âge Sexe Passé tabagique Hypertension récente Symptômes au diagnostic Stade TNM 1997 Taille tumorale Grade nucléaire Nécrose tumorale Composante sarcomatoïde Architecture kystique Multifocalité Présence de marges positives	85 %
Zisman, *et al.* (8) (2001)	661	Tous stades	Tous types	5 groupes (UISS)	Stade AJCC 1997 Grade de Fuhrman ECOG PS	86 % à 2 ans, 82 % à 5 ans (1)
Zisman, *et al.* (9) (2002)	814	Tous stades	Tous types	6 groupes (UISS)	Stade TNM 1997 Grade de Fuhrman ECOG PS	73 % (3)
Han *et al.* (10) (2003)	1 060	CCR localisés (N0, M0)	Tous types	3 groupes Pour les patients N0M0	Stade TNM 1997 Grade de Fuhrman ECOG PS	79-86 %
Karakiewicz *et al.* (1) (2007)	2 530 (développement du modèle) et 1 422 (validation)	Tous stades	Cellules claires, chromophobe, papillaire		Âge Sexe Stade TNM 2002 Taille tumorale Classification symptomatique	87-89 %

CCR : Carcinome à cellules rénales ; UISS : *UCLA Integrated Staging System* ; ECOG PS : *Eastern Cooperative Oncology Group performance status.* ( ) indique la référence.

Oncology Group) performance status qui représentent des facteurs prédictifs indépendants de décès par CCR. La stratification qui en résultait produisait des intervalles virtuellement équidistants entre les courbes de survie. La précision du modèle n'était pas rapportée. Une validation externe a rapporté une valeur prédictive de l'UISS de 86 et 84 % à 2 et 5 ans respectivement après la chirurgie (1). En 2002, Zisman *et al.* ont mis à jour leur modèle (n = 814) afin de mieux stratifier les patients avec tumeurs localisées et métastatiques (9). Trois sous-groupes ont été établis (risque faible, intermédiaire et élevé) pour les patients métastatiques et non métastatiques. Une évaluation externe dans une cohorte de patients non métastatiques a retrouvé une précision pronostique de 73 % (3). Dans deux cohortes additionnées de patients non métastatiques, les coefficients de régression furent recalculés, permettant une validation

www.lemanip.com
www.lemanip.com

interne (n = 177 et n = 399) et une estimation de la précision pronostique de 79 et 86 % respectivement (10). Finalement, Patard *et al.* ont appliqué ce système à 4 202 patients provenant de huit centres universitaires (11). La stratification observée était excellente lorsque l'on comparait les patients non métastatiques à ceux métastatiques. Néanmoins, d'importants recoupements existaient entre les risques intermédiaires et les risques élevés chez les patients non métastatiques, tout comme dans les trois catégories chez les patients métastatiques.

Récemment, Karakiewicz *et al.* ont proposé un nomogramme capable de prédire le risque de survie spécifique des CCR chez les patients métastatiques ou non, au travers d'une cohorte de 2 530 patients. Une validation externe a été réalisée par une cohorte de 1 422 patients (1). Ce nomogramme diffère essentiellement de l'UISS par le fait que la classification symptomatique a remplacé l'ECOG *performance status* et que la taille tumorale apparaît codée sous forme d'une variable continue. En outre, ce système permet une évaluation individuelle de la survie spécifique, au lieu de rassembler les patients dans des sous-groupes. La comparaison directe du nomogramme et de l'UISS au travers d'une cohorte permettant une validation externe a montré une meilleure précision du nomogramme, avec respectivement 89 et 87 % à 2 et 5 ans contre 86 (p = 0,006) et 82 % (p = 0,02) pour l'UISS.

Frank *et al.* ont développé un troisième système pronostique de survie postopératoire, appelé « SSIGN score », s'appuyant sur le stade T, la taille tumorale, le grade et la nécrose tumorale (12). Ce système classifie le risque en 10 groupes distincts, avec une précision de 85 % en validation interne. Aucune validation externe n'a été réalisée.

Des trois modèles, le score UISS et le nomogramme de Karakiewicz *et al.* apparaissent comme de bons prédicateurs (1, 8). Le modèle de Karakiewicz *et al.* utilise la classification symptomatique (asymptomatique *versus* signes locaux *versus* signes systémiques), certainement plus intuitive pour les urologues que l'ECOG *performance status* (1). L'avantage réside également dans la faculté à estimer un risque de manière individuelle, évitant le classement obligé dans une catégorie préétablie. Une telle stratégie pronostique est plus proche de la réalité biologique ou le risque évolue rarement sur un mode dichotomique. En effet, la plupart des évaluations biologiques sont fondées sur une présentation quantitative des résultats qui évalue la magnitude du risque. Ainsi, dans d'autres modèles, il a été montré que l'utilisation de variables continues se traduisait par une meilleure précision pronostique ; ce qui peut expliquer le gain en exactitude du nomogramme de Karakiewicz sur le score UISS (13).

Prédire la survie après néphrectomie chez les patients métastatiques (tableau IV)

Motzer *et al.* ont été les pionniers dans la stratification du risque dans les CCR métastatiques en 1999 en introduisant un modèle capable de discriminer les patients présentant un risque favorable (médiane de survie de 20 mois), intermédiaire

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau IV - Comparaison des modèles prédictifs de survie globale chez les patients métastatiques d'un CCR.

Modèles	*n*	Population visée	Sous-types histologiques	Groupes de risque	Facteurs prédictifs	Aire sous la courbe (précision)
Motzer, *et al.* (14) (1999)	670	M1 CCR, avec/sans néphrectomie première	Tous types	3 groupes (mauvais/ intermédiaire/ favorable)	Index de Karnofsky faible (< 80 %) Taux élevé de lactate déshydrogénase (> 1,5) Hémoglobine faible (< normale) Calcémie corrigée élevée (> 10 mg/dL) Absence de néphrectomie première	Non rapportée
Motzer, *et al.* (15) (2002)	463	M1 CCR, avec/sans néphrectomie première, interféron-α	Tous types	3 groupes (mauvais/intermédiaire/favorable)	Index de Karnofsky faible (< 80 %) Taux élevé de lactate déshydrogénase (> 1,5) Hémoglobine faible (< normale) Calcémie corrigée élevée (> 10 mg/dL) Intervalle de temps entre le diagnostic et l'interféron α	Non rapportée
Motzer, *et al.* (16) (2004)	251	M1 CCR, avec/sans néphrectomie première, échec des cytokines		3 groupes (faible/ intermédiaire/ élevé)	Index de Karnofsky faible (< 80 %) Hémoglobine faible (< normale) Calcémie corrigée élevée (> 10 mg/dL)	Non rapportée
Leibovich *et al.* (20) (2003)	173	M1, néphrectomie radicale, immunothérapie (IL2)	Tous types	3 groupes	Stade N (N0/1/2) Symptômes généraux (Oui/Non) Localisation des métastases Sous-type histologique Composante sarcomatoide Taux de *thyroid stimulating hormone* (TSH)	Non rapportée
Leibovich *et al.* (21) (2005)	727	M1, néphrectomie radicale	Cellules claires		Âge Sexe Présence de symptômes lors de la néphrectomie Intervalle entre la néphrectomie et l'apparition de métastases Localisation/traitement chirurgical des métastases Présence et niveau du thrombus tumoral Sous-type histologique Stade TNM Taille tumorale Envahissement de la graisse périrénale Envahissement ganglionnaire Grade nucléaire Nécrose tumorale Différenciation sarcomatoïde Multifocalité	67,0 %

CCR : carcinome à cellules rénales. ( ) indique la référence.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

(médiane de survie de 10 mois), et de pronostic défavorable (médiane de survie de 4 mois) (14). Dans la cohorte originale de 670 patients, les paramètres pris en compte étaient l'index de Karnofsky (< 80 %), un taux élevé de lactate déshydrogénase (> 1,5), un taux d'hémoglobine inférieur à la normale, une calcémie corrigée élevée (>10 mg/dl) et l'absence de néphrectomie première. En 2002, Motzer *et al.* ont mis à jour leur système pour les patients traités par interféron (n = 463) (15). Les variables prédictives étaient identiques, sauf pour la néphrectomie qui était remplacée par le temps entre le diagnostic et l'initiation du traitement par interféron. La médiane de survie pour les trois groupes pronostiques atteignait respectivement 30, 14 et 5 mois. En 2004, le système de Motzer a été de nouveau revu avec une cohorte de 251 patients métastatiques après échec du traitement par cytokines (16). Des cinq critères originaux, seuls l'index de Karnofsky, l'anémie et la calcémie corrigée étaient retenus en analyse multivariée. Du fait de la nature de la cohorte, on obtenait des médianes de survie relativement inférieures avec respectivement 22, 12 et 5 mois. Ce système fut proposé comme algorithme pour classer les patients susceptibles de recevoir une thérapie ciblée.

Malgré son côté très innovant et sa remarquable acceptation dans les milieux urologique et oncologique, le système de Motzer a ses limites. Cela inclut notamment le fait qu'aucune valeur prédictive de ce modèle n'a pour l'instant été rapportée qui permettrait à l'utilisateur de savoir si le modèle est réellement performant (14-16). L'absence de prise en compte des différentes variables en rapport avec la tumeur primitive est une autre limite, qui pourrait aussi potentiellement affaiblir la pertinence de ce modèle (14-16). En effet, dans la série de Motzer, seule une partie des patients ont bénéficié d'une néphrectomie. Le stade tumoral, le grade et le sous-type histologique n'ont par conséquent pas pu être pris en compte.

Il est intéressant de constater que certains éléments pris en compte dans le système original de Motzer ne font plus partie du modèle le plus récent, incluant l'index de Karnofsy, l'anémie et la calcémie corrigée (16). Il est possible que l'intégration de paramètres histologiques puisse potentiellement diminuer, voire effacer l'importance des trois variables restantes et contribuer à un modèle plus performant. Il a par exemple été récemment démontré que l'anémie ajoutée à une combinaison d'autres facteurs pronostiques n'apportait aucun gain en termes de prédiction de la mortalité spécifique (17). Cette découverte était très surprenante quand on connaît la performance de ce paramètre pour stratifier la mortalité spécifique par l'analyse de Kaplan-Meier (fig. 3). Cela montre l'importance de considérer les variables pour leur capacité à accroître la précision d'un système, et non pour leur statut prédictif en analyse uni- ou même multivariée. La bonne valeur prédictive d'une variable individuelle n'implique pas nécessairement en effet un gain en précision pronostique du modèle quand elle est y est intégrée (18). Ainsi, une analyse récente dans une autre cohorte contemporaine de patients a montré que l'index de Karnofsky n'augmentait pas la valeur prédictive du modèle lorsqu'il était combiné à d'autres facteurs prédictifs bien établis de mortalité spécifique par CCR (19). Ces données accumulées confirment bien l'importance du stade TNM, de la taille tumorale et du grade de Fuhrman dans la masse des informations pronostiques, et que d'autres variables telles que l'index de

www.lemanip.com
www.lemanip.com

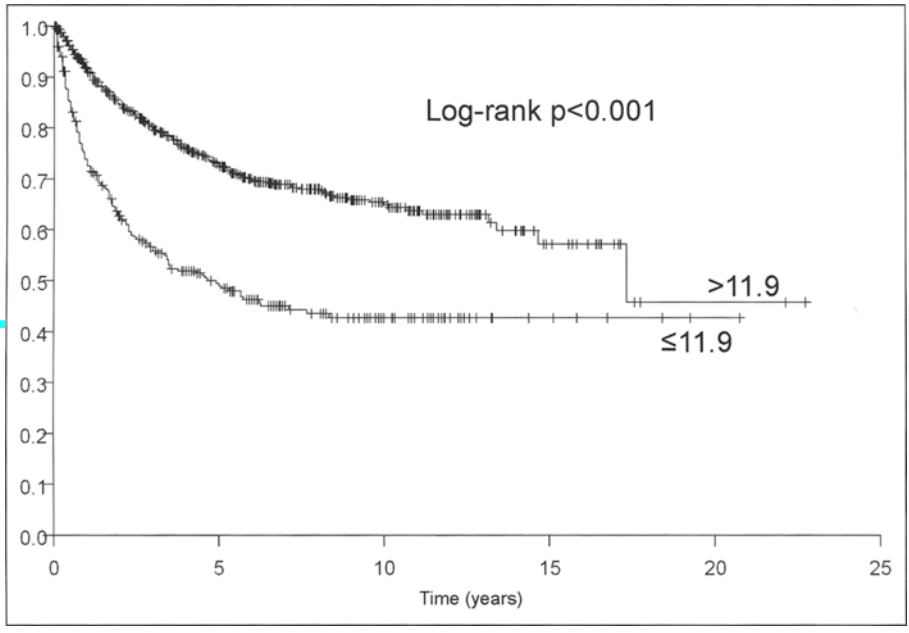


Fig. 3 - Survie spécifique des CCR en fonction du taux d'hémoglobine préopératoire (limite établie à 11,9 g/dL). *Time :* suivi ; *years :* années.

Karnofsky ou l'anémie restent secondaires, surtout quand les principaux facteurs sont connus.

Leibovich *et al.* ont également conçu deux modèles pour déterminer le risque de mortalité spécifique par CCR chez les patients métastatiques (20, 21). En 2003, Leibovich *et al.* (n = 173) ont proposé une alternative au modèle de Motzer pour les patients traités par cytokines sous forme également d'un algorithme fondé sur des scores (15, 20). Les différences entre les systèmes de Leibovich et de Motzer étaient majeures (15, 20). Tout d'abord dans le système de Leibovich, tous les patients avaient bénéficié d'une néphrectomie contre 55 % dans la série de Motzer. Ensuite dans la série de Leibovich, tous les patients étaient traités par interleukine-2 (IL-2), alors que ceux de Motzer recevaient de l'interféron. Ces différences contribuèrent à un bénéfice net en termes de survie dans deux des trois catégories définies par Leibovich *et al.* (47, 19 et 5 mois), par opposition à Motzer *et al.* (30, 14 et 5 mois). Ce qui prouve que l'inclusion d'un plus grand nombre de patients opérés améliore indéniablement les taux de survie rapportés chez les patients métastatiques. Malheureusement, la précision pronostique de la classification de Leibovich pour les patients traités par néphrectomie et IL2 n'a pas été rapportée.

Le second modèle de Leibovich *et al.* a consisté également en un algorithme de score chez les patients métastatiques d'un CCR à cellules claires (n = 727) traités par néphrectomie radicale entre 1977 et 2000 (21). Ce système classait les patients en cinq catégories pronostiques distinctes. Mais, là encore, la précision pronostique du modèle n'était pas rapportée et le modèle n'a pas encore été validé de façon externe.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Le principal intérêt de ce modèle ne résidait pas dans ses propriétés pronostiques, mais dans la caractérisation d'un sous-groupe de 192 patients chez qui la tumeur et les métastases ont été complètement réséquées, avec une survie à 3 ans d'environ 60 %. Ce qui confirme la nécessité d'adopter une stratégie chirurgicale agressive, au moins chez les patients sélectionnés dont l'état général le permet, et tant que les traitements systémiques seuls n'auront pas montré des résultats curatifs plus convaincants.

Remerciements

Pierre I. Karakiewicz est en partie soutenu par l'« University of Montreal Heath Center Urology Associates, Fonds de la Recherche en Santé du Québec, the University of Montreal Department of Surgery and the University of Montreal Health Center (CHUM) Foundation ».

Références

1. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK *et al.* (2007) Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol 25: 1316-22
2. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T *et al.* (2001) Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. Urology 58: 141-5
3. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P *et al.* (2005) Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. Cancer 104: 1362-71
4. Cindolo L, de la Taille A, Messina G *et al.* (2003) A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. BJU Int 92: 901-5
5. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ *et al.* (2001) A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 166: 63-7
6. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME *et al.* (2005) A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. J Urol 173: 48-51
7. Frank I, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2003) A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. J Urol 170: 2225-32
8. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F *et al.* (2001) Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol 19: 1649-57
9. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J *et al.* (2002) Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20: 4559-66
10. Han KR, Bleumer I, Pantuck AJ *et al.* (2003) Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. J Urol 170: 2221-4

www.lemanip.com
www.lemanip.com

11. Patard JJ, Kim HL, Lam JS *et al.* (2004) Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol 22: 3316-22
12. Frank I, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 168: 2395-400
13. Cagiannos I, Karakiewicz PI, Eastham JA *et al.* (2003) A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. J Urol 170: 1798-803
14. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J *et al.* (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 17: 2530-40
15. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA *et al.* (2002) Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20: 289-96
16. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH *et al.* (2004) Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 22: 454-63
17. Karakiewicz PI, Trinh QD, Lam JS *et al.* (2007) Platelet count and preoperative haemoglobin do not significantly increase the performance of established predictors of renal cell carcinoma-specific mortality. Eur Urol (Epub ahead of print).
18. Kattan MW (2003) Judging new markers by their ability to improve predictive accuracy. J Natl Cancer Inst 95: 634-5
19. Karakiewicz PI, Trinh QD, de la Taille A *et al.* (2007) ECOG performance status 0 or 1 and symptom classification do not improve the ability to predict renal cell carcinoma-specific survival. Eur J Cancer 43: 1023-9
20. Leibovich BC, Han KR, Bui MH *et al.* (2003) Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 98: 2566-75
21. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM *et al.* (2005) A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. J Urol 174: 1759-63

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Peut-on surveiller les petites tumeurs rénales ?

Alessandro Volpe, Maxime Crepel et Michael A. S. Jewett

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les résultats des études de surveillance
- Comprendre la place potentielle de la surveillance dans la stratégie thérapeutique
- Connaître l'intérêt potentiel des biopsies dans la prédiction de l'histoire naturelle

Points importants

- L'incidence des tumeurs rénales augmente régulièrement et la majorité des tumeurs rénales est découverte de manière fortuite, au cours d'examen d'imagerie chez des patients asymptomatiques.
- Plusieurs études ont montré qu'un nombre important de petites masses rénales découvertes fortuitement ont un taux de croissance lent et un comportement clinique indolent, en étant gérées de manière conservatrice.
- Une période initiale d'observation avec un traitement chirurgical différé réservé aux tumeurs à croissance rapide est une option thérapeutique envisageable pour des patients âgés, fragiles ou refusant la chirurgie.
- La caractérisation histologique des petites masses rénales à l'aide de biopsies percutanées peut permettre une meilleure sélection des patients candidats à une surveillance active.

Références clés

- Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA *et al.* (1995) Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. Radiology 197: 589-97
- Volpe A, Panzarella T, Rendon RA *et al.* (2004) MAS: The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 100: 738
- Kassouf W, Aprikian AG, Laplante M *et al.* (2004) Natural history of renal masses followed expectantly. J Urol 171: 111-3; discussion 113
- Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL *et al.* (2006) The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. J Urol 175: 425-31

www.lemanip.com

■ Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M *et al.* (2004) Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol 171: 1802-5

Petites masses rénales : une nouvelle entité clinique

Les tumeurs rénales malignes correspondent à environ 2 % de l'incidence et de la mortalité par cancer aux États-Unis, avec 38 890 nouveaux cas et 12 840 décès en 2006 (1). Depuis 1950, il y a eu une augmentation de 126 % de l'incidence des carcinomes à cellules rénales (CCR) aux États-Unis (2). Cette tendance à l'augmentation est retrouvée partout dans le monde. Elle est en partie due à la diffusion de nouvelles techniques d'imagerie abdominale non invasives, comme l'échographie (US), le scanner (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (2-13) ; le nombre de ces examens a d'ailleurs constamment augmenté durant les deux dernières décennies et a quasiment doublé entre 1986 et 1994 (5).

L'incidence des carcinomes à cellules rénales (CCR) a augmenté dans tous les groupes d'âges et à tous les stades cliniques, cependant l'augmentation la plus importante a été observée pour les tumeurs localisées, qui ont augmenté de 3,7 % par an entre 1973 et 1998 (5, 6). Actuellement, la majorité des CCR est de découverte fortuite, en observant en imagerie de petites masses rénales chez des patients asymptomatiques. À l'inverse, au début des années 1970, le taux de découvertes fortuites était uniquement de 7 à 13 %, et la plupart des tumeurs rénales étaient diagnostiquées à l'occasion de symptômes, comme une lombalgie ou une hématurie (14-22). La taille des tumeurs au moment du diagnostic a également substantiellement diminué avec le temps. Ainsi, les séries issues du Memorial Sloan Kettering Cancer Center et de la Mayo Clinic rapportent respectivement que la taille moyenne des tumeurs rénales réséquées a chuté de 7,8 à 5,3 cm de 1989 à 1998 et que la taille tumorale moyenne au moment du diagnostic a diminué de 32 % (23, 24).

Les lésions de découverte fortuite sont en moyenne plus petites et se présentent à un stade plus précoce que celles découvertes chez des patients symptomatiques (6, 10, 12, 13, 15, 18, 19, 24-31). Tsui *et al.* ont passé en revue les données de 633 patients consécutifs qui ont subi un traitement chirurgical pour CCR à UCLA entre 1987 et 1998. Des lésions de stade I ont été diagnostiquées chez 62,1 % de l'ensemble des patients asymptomatiques porteurs d'un CCR et chez 23 % des patients symptomatiques ($p = 0{,}001$). La taille tumorale moyenne était respectivement de 5,1 cm chez les patients asymptomatiques contre 7,3 cm chez les patients symptomatiques ($p < 0{,}05$) (13). Patard *et al.*, quant à eux, ont étudié une série de 400 tumeurs rénales et ont observé des cancers significativement plus petits dans le groupe des tumeurs découvertes de manière fortuite (5,7 cm *versus* 8,7 cm ; $p < 0{,}001$) (26).

Un nombre significatif de petites masses rénales (PMR) retirées chirurgicalement est bénin. Ainsi, dans deux séries, à la Cleveland Clinic et au Johns Hopkins Hospital, 32 et 33,6 % des tumeurs ôtées par néphrectomie partielle cœlioscopique se sont

www.lemanip.com
www.lemanip.com

avérées bénignes (32, 33). Frank *et al.* ont récemment passé en revue les résultats anatomopathologiques de 2 935 tumeurs rénales réséquées à la Mayo Clinic. Ils ont observé, à mesure que la taille tumorale diminuait, une augmentation significative de la probabilité d'avoir une tumeur bénigne et, en cas de tumeur maligne, des tumeurs plus volontiers de bas grade et papillaires. Dans cette série, 30 % des tumeurs < 4 cm retirées chirurgicalement étaient bénignes à l'analyse anatomopathologique et plus de 87 % de celles qui se sont révélées être des carcinomes à cellules claires étaient des tumeurs de bas grade (34).

Enfin, de nombreux auteurs ont observé que les petites tumeurs de découverte fortuite sont caractérisées par une meilleure survie (10, 13, 15, 20, 22, 26, 28, 35, 36). En effet, il est largement reconnu, et ce depuis très longtemps, avec la mise en évidence par Bell d'une relation entre taille tumorale et pronostic au cours d'une série autopsique, que le taux de métastases augmente en cas de CCR supérieur à 3 cm (37, 38).

Histoire naturelle des petites masses rénales

Les PMR sont habituellement solides et sont retirées peu après le diagnostic. Par conséquent, leur histoire naturelle était auparavant mal comprise. Les résultats de séries récentes d'attitude attentiste vis-à-vis de petites masses rénales sont rapportés dans le tableau I.

Dans la première série de surveillance de tumeurs rénales, Bosniak *et al.* ont passé en revue les images de 40 masses rénales de moins de 3,5 cm de découverte fortuite et surveillées pendant une durée moyenne de 3,25 ans. Vingt-six tumeurs ont été par la suite retirées après une durée moyenne de 3,8 ans et 84,6 % d'entre elles étaient histologiquement des CCR. Des comportements variables concernant la croissance tumorale ont été observés. De plus, le taux de croissance moyenne globale a été de 0,36 cm/an (de 0 à 1,1 cm/an). Dix-neuf tumeurs ont augmenté de moins de 0,35 cm/an et aucun patient n'a développé de métastases (39-41). Il est important de noter que ces patients ont été sélectionnés au moment de la chirurgie, cela pouvant entraîner un biais de sélection pour des tumeurs à croissance plus rapide.

Dans notre série, qui correspond à la première étude prospective de surveillance de tumeurs rénales, 32 masses rénales de moins de 4 cm et de découverte fortuite ont été suivies activement chez des patients âgés ou qui présentaient des contre-indications à la chirurgie. Vingt-cinq tumeurs étaient solides et 7 étaient des kystes atypiques (4 Bosniak III et 3 Bosniak IV). Les patients ont été suivis de manière prospective avec des examens d'imagerie répétés sur une durée moyenne de 27,9 mois (53-143) et chaque masse a été mesurée au moins trois fois durant le suivi. Le volume tumoral, en plus du grand axe et des diamètres bidimensionnels, a été calculé à partir de chaque bilan d'imagerie. Neuf masses chez 8 patients ont été retirées chirurgicalement après un suivi médian de 38 mois en raison d'une augmentation de taille de la tumeur responsable d'inquiétude chez le chirurgien ou chez le patient. Toutes ces

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau I - Résultats d'études de surveillance active pour petites tumeurs rénales.

Étude	Nombre de masses	Taille tumorale moyenne (cm)	Suivi médian (mois)	Croissance tumorale moyenne (cm/an)	Masses finalement ôtées chirurgicalement (%)	CCR confirmés histologiquement (%)
Bosniak *et al.* (40)	40	1,73	39	0,36	26 (65%)	22/26 (85%)
Volpe *et al.* (42)	32	2,48	27,9	0,1	9 (28%)	8/9 (89%)
Kassouf *et al.* (43)	24	3,27	31,6	0,09	4 (17%)	4/4 (100%)
Kato *et al.* (44)	18	1,98	22,5	0,42	18 (100%)	18/18 (100%)
Wehle *et al.* (45)	29	1,83	32	0,12	4 (14%)	3/4 (75%)
Sowery and Siemens (46)	22	4,08	26	0,86	2 (9%)	2/2 (100%)
Kouba *et al.* (47)	46	2,92	35,8	0,35	14 (30%)	12/14 (87%)
Kunkle *et al.* (48)	106	2,0	29	0,19	42 (40%)	37/43 (86%)

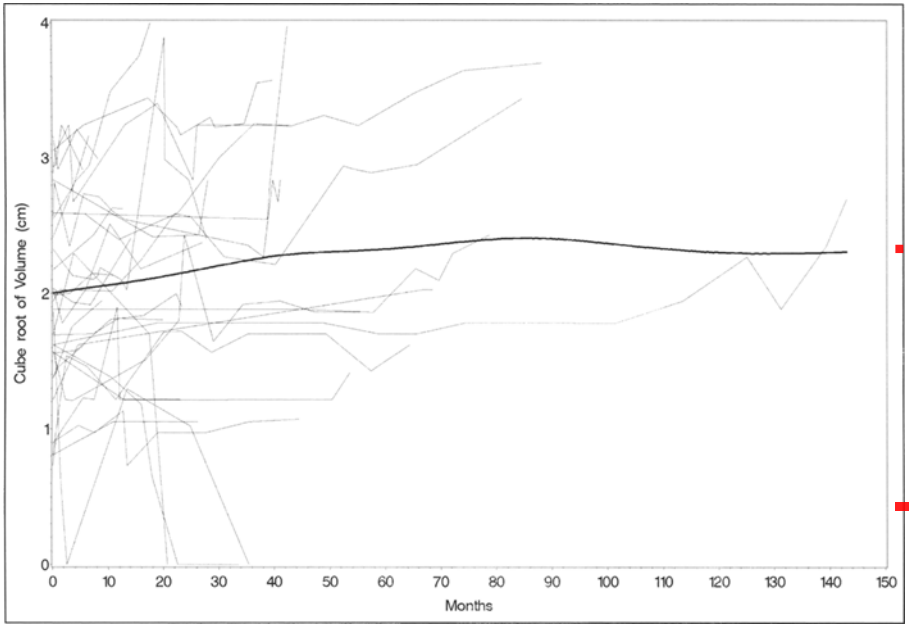


Fig. 1 - Taux de croissance tumorale observés en fonction du temps pour 32 petites masses rénales gérées par surveillance active. En surimpression, une courbe représentant le taux de croissance moyen (source : Volpe *et al.*, Cancer 100 (4), 738-45, 2004, avec accord de l'auteur). *Cube root of volume :* Volume en cm^3. *Months :* mois.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

tumeurs étaient des carcinomes à cellules claires, à l'exception d'une, qui était un oncocytome. Le taux de croissance moyenne globale, en s'intéressant à la racine cubique du volume, était de 0,1 cm/an et n'était pas statistiquement associé à la taille initiale ($p = 0,28$) ou au type de la masse ($p = 0,41$) (fig. 1). Sept masses (22 %) ont atteint 4 cm de diamètre après 12 à 85 mois de suivi. Huit (25 %) ont doublé leur volume en 12 mois. En tout, 11 (34 %) ont rempli un de ces deux critères de croissance rapide. Aucun patient n'a évolué vers une maladie métastatique, alors que deux patients sont décédés de cause indéterminée (42).

Une étude similaire a été publiée par Kassouf *et al.*, qui ont fait réaliser des scanners abdominaux en série à 24 patients porteurs de PMR. La majorité des tumeurs n'a pas montré de croissance significative pendant la période de surveillance. Le taux moyen de croissance des cinq tumeurs à croissance rapide était de 0,49 cm/an, soit 7,3 cm^2. Les quatre tumeurs qui ont été retirées chirurgicalement pendant le suivi étaient toutes histologiquement des CCR (3 cellules claires et 1 papillaire). Aucune métastase n'a été décrite (43).

D'autres expériences de surveillance active de PMR ont été publiées ces dernières années, avec des résultats similaires (44-48). Chawla *et al.* ont récemment réalisé une méta-analyse des études disponibles sur ce sujet ; 234 masses rénales, provenant de 8 séries différentes, avec une taille moyenne au diagnostic de 2,6 cm, ont été incluses dans cette analyse. Avec un suivi moyen de 34 mois, le taux moyen de croissance tumorale était de 0,28 cm/an. Une analyse anatomopathologique était disponible dans 46 % des cas et 92 % de ces masses étaient des CCR. La taille de la lésion au moment du diagnostic ne prédisait pas le taux de croissance ($p = 0,46$) (49). Très récemment, le même groupe a observé que 26 % des lésions rénales publiées sous surveillance active présentaient une croissance radiographique nulle ou négative avec le temps (50).

De manière intéressante, Lamb *et al.* ont également observé un taux de croissance lente pour des tumeurs rénales plus grandes. Ils ont suivi une série de 36 masses rénales avec une taille moyenne au moment du diagnostic de 7,2 cm, chez des patients contre-indiqués à la chirurgie ou l'ayant refusée. Les deux tiers de ces masses ont été biopsiées et le diagnostic de CCR a été confirmé dans tous les cas excepté un. Les auteurs ont observé des taux de croissance de 0,01 à 1,76 cm par an ; et 55 % des patients n'ont montré aucune croissance tumorale (50).

Bien que le potentiel évolutif vers une maladie métastasique soit faible, il reste le principal risque d'une approche attentiste, puisqu'il n'existe aucun traitement curatif pour les maladies métastatiques. Dans la méta-analyse de Chawla *et al.*, trois cas d'évolution métastatique ont été observés, soit 1,0 % du nombre total de lésions suivies. Cependant, les tumeurs qui évoluent rapidement vers un stade métastatique peuvent receler des micrométastases au moment même du diagnostic et il n'est pas sûr qu'une intervention chirurgicale rapide les aurait évitées. En outre, l'évolution vers une maladie métastatique est généralement associée à une croissance tumorale importante. Un usage judicieux des interventions différées pour ces tumeurs à forte croissance durant la surveillance pourrait prévenir ces évolutions.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Une des limites dans l'interprétation de ces études est le manque de données anatomopathologiques sur les tumeurs restées sous surveillance. Cependant, les lésions restantes à croissance lente semblent être majoritairement malignes étant donné que la grande majorité des tumeurs retirées après une période de surveillance active était des CCR et que les mêmes critères radiologiques ont été utilisés pour évaluer toutes les masses. Cela a été confirmé par Kunkle *et al.* qui ont récemment observé que 80 % des lésions rénales à croissance nulle lors de la surveillance et avec des informations anatomopathologiques sont histologiquement malignes (48).

Les études sur la surveillance active publiées à ce jour sont majoritairement rétrospectives. Elles ont un suivi relativement court et incluent un nombre limité de patients. Cependant, leurs résultats sont cohérents, et suggèrent clairement qu'un grand nombre de PMR de découverte fortuite ont un taux de croissance faible ainsi qu'un comportement clinique indolent en étant gérées de manière conservatrice.

Surveillance active des petites masses rénales

Le standard de soins des petites tumeurs localisées au rein est la néphrectomie partielle ou élargie. La chirurgie conservatrice du rein, initialement proposée aux patients porteurs d'un rein unique, ou présentant une fonction rénale altérée ou ayant des tumeurs bilatérales, est devenue le « *gold standard* » pour les petites tumeurs, au vu de son contrôle carcinologique comparable et de son impact inférieur sur la fonction rénale. La néphrectomie partielle laparoscopique est un véritable défi technique, mais elle est déjà préférée à la voie ouverte dans des centres experts en cœlioscopie.

La gestion actuelle des PMR conduit à d'excellents résultats. Dans l'expérience de la Mayo Clinic concernant le traitement des CCR, la survie spécifique à 5 ans pour les pT1 est de 97 % (97). Dans une série internationale multicentrique de 1 454 patients, Patard *et al.* ont rapporté une survie spécifique à 5 ans approchant les 97 % pour les pT1a après chirurgie conservatrice (26). Dans la série de néphrectomies partielles de la Cleveland Clinic, la survie spécifique était de 100 %, avec un suivi médian de 42 mois, sans récidive locale, ni sur les trous de trocarts (32).

La morbidité après néphrectomie a diminué avec les améliorations techniques, mais elle est toujours significative. Elle survient dans 11 à 40 % des cas dans les séries récentes (24, 52-54). En outre, la plupart des tumeurs asymptomatiques sont découvertes chez des personnes âgées, plus sujettes à subir des examens radiographiques dans d'autres buts médicaux. Ces patients présentent fréquemment des comorbidités significatives, avec un plus grand risque de mortalité et de morbidité périopératoire (56).

Malgré l'augmentation significative des diagnostics de tumeurs localisées et les excellents résultats du traitement chirurgical des PMR, la mortalité due au CCR n'a pas diminué ces dernières années. Elle a même augmenté (57). Cela implique probablement que la plupart des petites tumeurs rénales asymptomatiques ont une histoire naturelle longue et des capacités de progression limitées, alors que la plupart des CCR conduisant actuellement au décès se présentent avec une maladie symptomatique,

www.lemanip.com
www.lemanip.com

localement avancée ou métastatique. Cet argument est corroboré par des séries autopsiques qui montrent que 67 à 74 % des CCR étaient asymptomatiques jusqu'au décès avant l'utilisation plus répandue des techniques d'imagerie et que seulement 8,9 à 20 % des CCR non diagnostiqués pouvaient être impliqués dans le décès du patient (3, 58, 59).

En s'appuyant sur ces observations et sur l'analyse des données récentes sur l'histoire naturelle des PMR, il est peu probable que la pratique actuelle du traitement immédiat pour toute petite tumeur rénale nouvellement diagnostiquée va avoir un impact important sur la mortalité spécifique au cancer du rein. Un nombre significatif de PMR sont histologiquement bénignes ou ont un comportement clinique indolent. Les risques du traitement chirurgical sont acceptables uniquement si l'espérance de vie du patient est supérieure au temps que la tumeur va mettre à progresser. Une étude récente a passé en revue une série de 2 570 néphrectomies élargies. Elle a montré que, de nos jours, environ 5, 10 et 20 % des patients subissant une chirurgie pour CCR succombent d'une autre cause à 1, 10 et 20 ans de suivi (56). Dans l'expérience de la Cleveland Clinic, 14 % des patients sont décédés d'une autre cause après un suivi médian de 42 mois (32).

Une période initiale d'observation, dans le but d'identifier les masses rénales à faible risque avec un traitement chirurgical différé réservé pour les tumeurs qui augmentent de taille, pourrait être appropriée pour les patients âgés ou à comorbidités lourdes. Cela correspond au concept même de surveillance active, à savoir différer le traitement pour les cas d'augmentation de taille, et non pour les cas où apparaissent des métastases. Une limite supérieure de 3-4 cm de diamètre et un temps de doublement de volume > 1 an sont les critères couramment utilisés pour identifier les tumeurs à faible risque de développer des métastases et à meilleur taux de survie (37, 38, 40, 42, 60-63). Cependant, il est important de souligner que nous avons besoin de plus de données pour proposer des seuils plus précis pour décider d'un traitement. Des études montrent qu'une chirurgie judicieuse différée ne semble pas avoir d'impact négatif sur les résultats cliniques et anatomopathologiques (47, 64). De larges études multicentriques avec des suivis à long terme sont nécessaires pour confirmer la sûreté d'une surveillance active. Actuellement, en l'absence de traitement efficace pour les CCR au stade métastatique, cette stratégie attentiste ne devrait pas être recommandée pour les patients jeunes et en bonne forme.

Le schéma optimal de suivi des patients sous surveillance active n'a pas encore été défini. À l'University Health Network de Toronto, un uroscanner est réalisé tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans s'il n'y a pas ou peu d'évolution. L'échographie et l'IRM sont des alternatives pour certains patients. Surveiller une PMR représente un travail lourd et nécessite une bonne compliance du patient et une bonne organisation du système de soins.

Le risque d'erreur de mesure lors des examens d'imagerie est un problème pour les attitudes conservatrices vis-à-vis des petites tumeurs du rein. Cependant, plusieurs auteurs ont rapporté des mesures de volumes tumoraux reproductibles et précis grâce à l'utilisation du scanner et de l'IRM (65-68). À l'inverse, une grande variabilité inter- et intra-observateurs dans les mesures semble survenir avec l'échographie. Les masses

www.lemanip.com
www.lemanip.com

à composante kystique représentent un problème spécifique puisque le taux de croissance tumoral peut facilement être sur- ou sous-estimé si le volume de liquide contenu dans le kyste augmente à un taux différent que le volume tumoral.

Rôle des biopsies percutanées dans la surveillance active des petites masses rénales

L'utilisation de biopsies percutanées, pour obtenir un diagnostic histologique concernant une PMR et donc pour aider à la prise de décision clinique, est encore limitée. À l'évidence, cela devrait être envisagé plus fréquemment. Habituellement, les biopsies sont principalement réalisées pour éliminer le diagnostic de CCR devant des masses rénales atypiques, ou pour confirmer le diagnostic de métastases, en cas de tumeur primitive connue extrarénale. Les biopsies sont également réalisées pour confirmer le diagnostic de tumeur rénale primitive, en présence d'une dissémination multimétastatique ou de masses rétropéritonéales non extirpables. Enfin, les raisons communément invoquées à l'encontre de la diffusion des biopsies sont : l'absence de capacité à modifier la stratégie thérapeutique, des risques de dissémination et le manque de précision diagnostique.

Les biopsies sont habituellement effectuées sous guidage scanographique et/ou échographique. Des aiguilles de 18 G prélèvent généralement une carotte de tissu en quantité suffisante. En outre, les techniques de cytoponction utilisant des aiguilles de 21 G, voire moins, minimisent la contamination par le sang et augmentent la quantité de cellules prélevées. Les microbiopsies et les cytoponctions à l'aiguille fine devraient être réalisées à l'aide d'un guide ou d'une canule coaxiale. Cela permet de réaliser plusieurs prélèvements à l'aiguille, avec un seul passage au travers des tissus normaux, ce qui diminue le risque de dissémination sur le trajet de l'aiguille.

Les microbiopsies et les cytoponctions à l'aiguille fine peuvent être réalisées dans le même temps, lors d'une consultation externe. Les cytoponctions sont généralement réalisées en premier. Les zones nécrotiques sont à éviter. Un anatomopathologiste sur place peut immédiatement vérifier la qualité de l'échantillon, ce qui augmente le taux de succès et contribue au bon positionnement de l'aiguille pour les microbiopsies. En ce qui concerne ces dernières, de multiples carottes devraient être prélevées via le guidage par canule coaxiale en s'intéressant au centre et à la périphérie de la lésion. La qualité de ces prélèvements devrait être vérifiée au moment même de la biopsie. Neuzillet *et al.* suggèrent que les carottes fragmentées ou de moins de 10 mm pourraient être considérées comme non satisfaisantes (71).

La complication potentielle des biopsies de masse rénale la plus controversée est le risque de dissémination tumorale le long du trajet de biopsie. À notre connaissance, il n'a été rapporté que six cas de dissémination à partir de tumeurs rénales. De nombreuses séries récentes n'ont fait état d'aucun cas de dissémination tumorale, probablement en raison d'améliorations techniques et en raison de l'utilisation répandue de canule de guidage (71-75). Actuellement, les saignements avec retentis-

www.lemanip.com
www.lemanip.com

sement clinique sont rares et s'amendent quasiment toujours spontanément. Une transfusion sanguine est très rarement nécessaire. Dans plusieurs importantes séries récentes, aucun hématome n'a eu de retentissement clinique (71-73, 75). Les autres complications des biopsies rénales sont rarissimes.

La sensibilité et la spécificité des microbiopsies à l'aiguille sont, dans les séries, respectivement de 70-100 % et de 100 %, avec une sensibilité supérieure à 90 % dans toutes les séries récentes (71, 73-76). Les microbiopsies et les cytoponctions à l'aiguille fine semblent être complémentaires. L'association des deux techniques semble en effet améliorer le rendement diagnostique de la procédure (72, 77).

La caractérisation histologique des PMR à l'aide de biopsies percutanées peut permettre une meilleure sélection des patients candidats à une surveillance active. Les petits CCR, de bas grade, chez des patients âgés et/ou fragiles peuvent être enrôlés, en toute sécurité, dans des protocoles de surveillance active. *A contrario*, les tumeurs de haut grade ne devraient pas être suivies de manière conservatrice, mais être d'emblée retirées chirurgicalement. En outre, une biopsie bénigne peut permettre un protocole de suivi moins intensif.

À l'avenir, l'objectif sera d'aller au-delà de l'histologie classique et d'identifier des marqueurs génétiques et moléculaires (molécules d'adhésion, marqueurs de l'apoptose et de la prolifération, facteurs de l'angiogenèse, etc.), permettant de prédire le comportement clinique des CCR à partir des biopsies. Cela permettra à l'urologue de choisir le traitement, conservateur ou agressif, le plus adapté pour chaque patient.

Références

1. Jemal A, Siegel R, Ward E *et al.* (2006) Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56: 106-30
2. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS (2001) The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol 166: 1611-23
3. Wunderlich H, Schumann S, Jantitzky V *et al.* (1998) Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe. Eur Urol 33: 538-41
4. Rofsky NM, Bosniak MA (1997) MR imaging in the evaluation of small (< or = 3.0 cm) renal masses. Magn Reson Imaging Clin N Am 5: 67-81
5. Chow WH, Devesa SS, Warren JL *et al.* (1999) Rising incidence of renal cell cancer in the United States. Jama 281: 1628-31
6. Hock LM, Lynch J, Balaji KC (2002) Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. J Urol 167: 57-60
7. Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF *et al.* (2002) Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. Eur J Cancer Prev 11: 171-8
8. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N *et al.* (2000) Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. Eur Urol 37: 521-7
9. Liu S, Semenciw R, Morrison H *et al.* (1997) Kidney cancer in Canada: the rapidly increasing incidence of adenocarcinoma in adults and seniors. Can J Public Health 88: 99-104
10. Siemer S, Uder M, Humke U *et al.* (2000) (Value of ultrasound in early diagnosis of renal cell carcinoma). Urologe A 39: 149-53

www.lemanip.com
www.lemanip.com

11. Wills JS (1997) The diagnosis and management of small (< or = 3 cm) renal neoplasms: a commentary. Semin Ultrasound CT MR 18: 75-81
12. Porena M, Vespasiani G, Rosi P *et al.* (1992) Incidentally detected renal cell carcinoma: role of ultrasonography. J Clin Ultrasound 20: 395-400
13. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB *et al.* (2000) Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 163: 426-30
14. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD *et al.* (1971) Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer 28: 1165-77
15. Konnak JW, Grossman HB (1985) Renal cell carcinoma as an incidental finding. J Urol 134: 1094-6
16. Shintaku I, Suzuki Y, Uchi K *et al.* (2000) Characteristics of incidentally detected renal cell carcinoma by ultrasonography at health check-up. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 91: 43-8
17. Russo P (2001) Localized renal cell carcinoma. Curr Treat Options Oncol 2: 447-55
18. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C (2000) Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). Urology 56: 58-62
19. Homma Y, Kawabe K, Kitamura T *et al.* (1995) Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer-recent retrospective analysis at eight institutions. Int J Urol 2: 77-80
20. Bos SD, Mellema CT, Mensink HJ (2000) Increase in incidental renal cell carcinoma in the northern part of the Netherlands. Eur Urol 37: 267-70
21. Jayson M, Sanders H (1998) Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 51: 203-5
22. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C *et al.* (1995) Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. Eur Urol 27: 319-23
23. Lau WK, Blute ML, Weaver AL *et al.* (2000) Matched comparison of radical nephrectomy vs elective nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clinic Proc 75: 1236
24. Lee CT, Katz J, Shi W *et al.* (2000) Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. J Urol 163: 730-6
25. Licht MR, Novick AC and Goormastic M (1994) Nephron sparing surgery in incidental *versus* suspected renal cell carcinoma. J Urol 152: 39-42
26. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N *et al.* (2002) Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU Int 90: 358-63
27. Russo P (2000) Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment. Semin Oncol 27: 160-76
28. Thompson IM, Peek M (1988) Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma-the role of the serendipitously detected tumor. J Urol 140: 487-90
29. Marshall FF, Stewart AK, Menck HR (1997) The National Cancer Data Base: report on kidney cancers. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 80: 2167-74
30. Aso Y, Homma Y (1992) A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. J Urol 147: 340-3
31. Katz DL, Zheng T, Holford TR *et al.* (1994) Time trends in the incidence of renal carcinoma: analysis of Connecticut Tumor Registry data, 1935-1989. Int J Cancer 58: 57-63

www.lemanip.com
www.lemanip.com

32. Moinzadeh A, Gill IS, Finelli A *et al.* (2006) Laparoscopic partial nephrectomy: 3-year followup. J Urol 175: 459-62
33. Link RE, Bhayani SB, Allaf ME *et al.* (2005) Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. J Urol 173: 1690-4
34. Frank I, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2003) Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol 170: 2217-20
35. Kessler O, Mukamel E, Hadar H *et al.* (1994) Effect of improved diagnosis of renal cell carcinoma on the course of the disease. J Surg Oncol 57: 201-4
36. Sweeney JP, Thornhill JA, Graiger R *et al.* (1996) Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. Br J Urol 78: 351-3
37. Bell ET (1938) A classification of renal tumors with observations on the frequency of the various types. J Urol 39: 238
38. Bell ET (1950) Renal disease. Lea and Febiger, Philadelphia, p 435
39. Bosniak MA (1995) Observation of small incidentally detected renal masses. Semin Urol Oncol 13: 267-72
40. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA *et al.* (1995) Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. Radiology 197: 589-97
41. Bosniak MA, Krinsky GA, Waisman J (1996) Management of small incidental renal parenchymal tumors by watchful-waiting in selected patients based on observations of tumor growth rates vol. J Urol suppl 155: 584A, Abstract 1092
42. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA *et al.* (2004) The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 100: 738
43. Kassouf W, Aprikian AG, Laplante M *et al.* (2004) Natural history of renal masses followed expectantly. J Urol 171: 111-3; discussion 113
44. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y *et al.* (2004) Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol 172: 863-6
45. Wehle MJ, Thiel DD, Petrou SP *et al.* (2004) Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. Urology 64: 49-52
46. Sowery RD, Siemens DR (2004) Growth characteristics of renal cortical tumors in patients managed by watchful waiting. Can J Urol 11: 2407-10
47. McRackan D, Kouba E, Wallen EM *et al.* (2006) Expectant management of small renal masses: does a delay in therapy pose a clinical or pathological risk to the patient? J Urol 175: 237, Abstract 732
48. Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY *et al.* (2007) Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. J Urol 177: 849-53; discussion 853-4
49. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL *et al.* (2006) The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. J Urol 175: 425-31
50. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P *et al.* (2004) Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy-natural history, complications, and outcome. Urology 64: 909-13
51. Frank I, Blute ML, Leibovich BC *et al.* (2005) Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. J Urol 173: 1889-92

www.lemanip.com
www.lemanip.com

52. Mejean A, Vogt B, Quazza JE *et al.* (1999) Mortality and morbidity after nephrectomy for renal cell carcinoma using a transperitoneal anterior subcostal incision. Eur Urol 36: 298-302
53. Fontaine E, Chretien Y (2001) Systematic conservative surgery for kidney cancer smaller than 4 cm: multicenter study. Prog Urol 11: 621-4
54. Uzzo RG, Novick AC (2001) Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 166: 6-18
55. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME *et al.* (2004) Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. J Urol 171: 130-4
56. Karakiewicz PI, Lewinshtein D, Perrotte P *et al.* (2006) The effect of competing mortality on the risk of cancer-specific survival in kidney cancer. J Urol 175: 240, Abstract 739
57. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S *et al.* (2006) Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst 98: 1331-4
58. Hajdu SI, Berg JW, Foote FW Jr (1970) Clinically unrecognized, silent renal-cell carcinoma in elderly cancer patients. J Am Geriatr Soc 18: 443-9
59. Hellsten S, Johnsen J, Berge T *et al.* (1990) Clinically unrecognized renal cell carcinoma. Diagnostic and pathological aspects. Eur Urol 18 Suppl 2: 2-3
60. Frank I, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 168: 2395-400
61. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D *et al.* (2001) Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome. J Urol 166: 54-8
62. Walther MM, Choyke PL, Glenn G *et al.* (1999) Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. J Urol 161: 1475-9
63. Bosniak MA (1991) The small (less than or equal to 3.0 cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis, and controversies. Radiology 179: 307-17
64. Viterbo R, Crispen PL, Greenberg RE *et al.* (2006) Delayed management of high grade renal tumors. J Urol 175: 350, Abstract 1089
65. Wheatley JM, Rosenfield NS, Heller G *et al.* (1995) Validation of a technique of computer-aided tumor volume determination. J Surg Res 59: 621-6
66. Tann M, Sopov V, Croitoru S *et al.* (2001) How accurate is helical CT volumetric assessment in renal tumors? Eur Radiol 11: 1435-8
67. Nawaratne S, Fabiny R, Brien JE *et al.* (1997) Accuracy of volume measurement using helical CT. J Comput Assist Tomogr 21: 481-6
68. Coulam CH, Bouley DM, Sommer FG (2002) Measurement of renal volumes with contrast-enhanced MRI. J Magn Reson Imaging 15: 174-9
69. Schlesinger AE, Hernandez RJ, Zerin JM *et al.* (1991) Interobserver and intraobserver variations in sonographic renal length measurements in children. AJR Am J Roentgenol 156: 1029-32
70. Hederstrom E, Forsberg L (1985) Accuracy of ultrasonography compared with urography in detection of intrarenal dilatation in children. Acta Radiol Diagn (Stockh) 26: 201-7
71. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M *et al.* (2004) Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol 171: 1802-5

www.lemanip.com
www.lemanip.com

72. Wood BJ, Khan MA, McGovern F *et al.* (1999) Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. J Urol 161: 1470-4
73. Vasudevan A, Davies RJ, Shannon BA *et al.* (2006) Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. BJU Int 97: 946-9
74. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM *et al.* (2007) Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. AJR Am J Roentgenol 188: 563-70
75. Beland MD, Mayo-Smith WW, Dupuy DE *et al.* (2007) Diagnostic yield of 58 consecutive imaging-guided biopsies of solid renal masses: should we biopsy all that are indeterminate? AJR Am J Roentgenol 188: 792-7
76. Shah RB, Bakshi N, Hafez KS *et al.* (2005) Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. Hum Pathol 36: 1309-15
77. Richter F, Kasabian NG, Irwin RJ *et al.* (2000) Accuracy of diagnosis by guided biopsy of renal mass lesions classified indeterminate by imaging studies. Urology 55: 348-52

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Quelle place pour les traitements mini-invasifs ?

Arnaud Mejean et Jean-Michel Corréas

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principes thérapeutiques de la radiofréquence et de la cryoablation
- Connaître les moyens d'évaluation de l'efficacité de ces traitements
- Comprendre la place potentielle des traitements mini-invasifs dans la stratégie thérapeutique

Points importants

- Ablation par radiofréquence (RFA) et cryoablation (CA) permettent d'élargir la palette thérapeutique pour traiter les tumeurs rénales < 3-4 cm.
- La localisation ne semble plus être un facteur limitant à l'abord percutané puisque les tumeurs centrales proches de la voie excrétrice ou au contact des anses digestives peuvent être traitées avec des artifices permettant d'en limiter les complications.
- Les indications doivent être strictement respectées et il est exclu de les élargir avant que les techniques soient plus consensuelles, les bilans radiologiques plus standardisés, les séries plus conséquentes et surtout les suivis plus longs.
- RFA et CA sont actuellement réservés aux tumeurs des patients le plus souvent âgés ayant des contre-indications chirurgicales ou des facteurs de comorbidité importants, une insuffisance rénale ou aux tumeurs récidivantes, notamment dans la population des cancers héréditaires du rein.
- Les résultats en termes d'efficacité semblent identiques par RFA et CA.

Références clés

- Gill IS, Remer EM, Hasan WA *et al.* (2005) Renal cryoablation: outcome at 3 years. J Urol 173: 1903-7
- Atwell TD, Farrell MA, Callstrom MR *et al.* (2007) Percutaneous cryoablation of 40 solid renal tumors with US guidance and CTmonitoring: initial experience. Radiology 243: 276-83
- Davol PE, Fulmer BR, Rukstalis DB (2006) Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses. Urology 68: 2-6

www.lemanip.com

- Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS *et al.* (2005) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. AJR Am J Roentgenol 185: 64-71
- Varkarakis IM, Allaf ME, Inagaki T *et al.* (2005) Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup. J Urol 174: 456-60

Les traitements mini-invasifs ou traitements ablatifs sont des alternatives à la néphrectomie partielle. Leur but est de parvenir au traitement des tumeurs rénales de petit volume (< 3-4 cm) en diminuant les risques et la morbidité liés à la néphrectomie partielle.

Par convenance, le terme « ablation » leur est réservé par opposition au terme « exérèse » réservé à la chirurgie. La voie d'abord permettant leur utilisation est percutanée ou laparoscopique. Les modalités thérapeutiques actuellement disponibles aboutissent toutes à l'ablation de la tumeur, mais diffèrent par le type d'énergie, le mécanisme de cytonécrose et le système délivrant l'énergie. Les deux techniques les plus utilisées et donc étudiées sont l'ablation par radiofréquence (RFA) et la cryoablation (CA).

Principes thérapeutiques de la radiofréquence et de la cryoablation

Ablation par radiofréquence (RFA)

Les radiofréquences sont des rayonnements électromagnétiques non ionisants dont les longueurs d'onde s'étendent de 1 m à 30 km. Les ondes utilisées dans ce contexte d'ablathermie tissulaire sont de moyenne fréquence (350 à 500 kHz). Dans les tissus, l'absorption de l'énergie véhiculée par le courant alternatif de radiofréquence se traduit par une agitation ionique entraînant une friction se traduisant par une élévation thermique qui varie de 50 à 100 °C. Il en résulte par coagulation une nécrose du tissu chauffé dont la taille est limitée en raison des modifications ioniques liées à la déshydratation (1). Au-delà de 60 °C, la mort cellulaire est instantanée (2). Mais au-delà de 105 °C, l'ablation produit une ébullition avec production de gaz et carbonisation avec une efficacité moindre. Il est donc essentiel de maintenir une température de 50-100 °C (3). La RFA est appliquée au centre de la tumeur par l'intermédiaire d'une électrode positionnée par voie percutanée ou laparoscopique, la zone d'ablation thermique dépassant de 5 à 10 mm la limite tumorale (2, 3). Différents artifices ont été décrits pour augmenter l'efficacité de la RFA : injection de sérum salin, diminution du débit sanguin pharmacologique ou mécanique, traitement antiangiogénique (4).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

L'énergie appliquée peut varier de 30 W à plus de 250 W selon les générateurs utilisés. On distingue plusieurs systèmes en fonction du circuit électrique. Pour les systèmes monopolaires, le courant électrique circule entre la partie dénudée de l'électrode et les plaques de conduction appliquée sur les cuisses ou les fesses. L'électrode peut être unique et doit, dans ce cas, être refroidie afin de ne pas carboniser les tissus à son contact immédiat, ce qui limiterait la dissipation de la chaleur dans la tumeur (électrode « Cool-tip™? », Tyco Healthcare Group LPMallinckrodt, Boulder, États-Unis). Plusieurs électrodes peuvent être insérées afin d'augmenter le diamètre de la zone traitée. Celles-ci sont, soit jointes ensembles (« *cluster electrode* »), soit indépendantes (« *switching controller* »). Le dépôt de l'énergie calorifique peut aussi être obtenu par un nombre plus élevé d'électrodes qui se déploient soit dans l'axe de l'aiguille porteuse (RITA Medical Systems, Fremont, États-Unis), soit sous la forme de parapluie (Boston Scientific Corporate, Natick, MA). L'énergie dissipée par chacune des électrodes est plus faible et il n'est plus nécessaire de les refroidir pour éviter la carbonisation tissulaire de contact.

Plus récemment, les systèmes bipolaires et multipolaires ont été développés (Celon ProSurge, Olympus KeyMed Ltd, Essex, Grande-Bretagne). La même électrode comporte alors les deux pôles (système bipolaire) et les plaques de conduction cutanées ne sont plus nécessaires. Lorsque plusieurs électrodes bipolaires sont introduites dans la tumeur, le courant circule alternativement entre chacun des dipôles qui seront formés entre les différents pôles.

Les algorithmes de traitement des tumeurs du rein dérivent de ceux développés pour les tumeurs du foie. Ils ne prennent pas en compte le caractère hypervasculaire des cancers à cellules claires ni la dissipation thermique très élevée du rein normal liée d'une part à un débit sanguin supérieur à celui du foie et, d'autre part, à l'importance des éléments dissipateurs thermiques du sinus rénal (artères et veine, lymphatiques, voie excrétrice).

Enfin les systèmes diffèrent selon que le contrôle de la RFA s'effectue en fonction de l'impédance ou de la température. Aucune étude comparative n'existe sur les avantages d'un système ou d'une aiguille.

Cryoablation (CA)

La congélation du tissu tumoral entraîne une congélation de la matrice extracellulaire puis du milieu intracellulaire avec éclatement de la membrane et mort cellulaire. Pendant la phase de réchauffement se constitue une ischémie de la zone traitée consécutive à une vasoconstriction, aux lésions endothéliales et aux thromboses microvasculaires. Le système de CA délivre une congélation à l'argon dont la température au niveau de l'aiguille est de l'ordre de – 150 °C pendant 3 minutes. Virtuellement, tous les tissus humains parviennent à 100 % de nécrose à une température < à – 20 °C (5). La température augmente à distance du point d'application, suggérant une moins bonne efficacité au fur et à mesure qu'on s'approche de la berge tumorale. Il est donc important d'appliquer une CA dépassant la tumeur d'au moins 6 à 8 mm (6). L'importance de la cryolésion est fonction de la température finale, mais aussi du

www.lemanip.com
www.lemanip.com

nombre de cycles de refroidissement. Au moins deux cycles sont appliqués pour augmenter la cryonécrose (7). Comme pour la RFA, la sonde de CA est introduite au centre de la tumeur par voie percutanée avec un repérage tomodensitométrique (TDM), en imagerie par résonance magnétique (IRM) ou échographique ou par voie laparoscopique. La cicatrice tumorale se présente sous la forme d'une « *ice ball* ».

Voie laparoscopique

RFA et CA peuvent se pratiquer par voie percutanée ou laparoscopique. La cryoablation a été initialement utilisée par voie laparoscopique. À l'inverse, la RFA, qui était utilisée pour les carcinomes hépatocellulaires, était surtout pratiquée par voie percutanée. Si la localisation tumorale était initialement un critère de choix entre voie d'abord laparoscopique (tumeur antérieure ou polaire supérieure) et voie d'abord percutanée (tumeur postérieure ou polaire inférieure), la possibilité de refouler le tissu digestif par voie percutanée à l'aide de sérum ou de glucosé a rendu la voie laparoscopique moins utile. Après dissection du rein et séparation de la graisse péritumorale, la tumeur est repérée soit visuellement en cas de tumeur exophytique, soit par une endosonde d'échographie laparoscopique. Une biopsie est effectuée et la sonde ablative est introduite perpendiculairement à l'axe de la tumeur. Le repérage visuel ou mieux échographique de la sonde permet de s'assurer de son positionnement centrotumoral. La RFA ou la CA est alors administrée. La plupart des équipements sont reliés à des générateurs calculant l'impédance ou la température. En cas de RFA, un bouillonnement apparaît. En cas de CA, il s'agit d'un halo de refroidissement. Plusieurs cycles sont utiles. La sonde est retirée. L'injection intratumorale de glue hémostatique peut être utile en cas de saignement.

Voie percutanée

Il s'agit par définition de la voie d'abord la moins invasive. L'évolution est clairement en faveur de cette voie d'abord qui répond aux critères de sélection des patients souvent âgés, fragiles, insuffisants rénaux ou ayant des facteurs de comorbidité. L'acquisition de matériel de plus en plus sophistiqué, l'expérience de plus en plus affirmée de centres investigateurs, la possibilité de refouler le tissu digestif en cas de tumeur antérieure ou de refroidir pour la RFA la voie excrétrice en cas de tumeur centrale rend cette évolution inéluctable. Elle nécessite néanmoins une collaboration étroite entre urologues et radiologues, notamment dans la sélection des patients. Une réunion de concertation pluridisciplinaire est absolument indispensable à la bonne pratique des techniques ablatives. L'ablation est réalisée sous sédation ou anesthésie générale en fonction de la tumeur et du patient, l'important étant d'éviter les mouvements parasites de celui-ci. Le repérage tumoral est fait par échographie, TDM ou IRM. Une biopsie est faite puis la sonde est introduite théoriquement perpendiculairement au grand axe de la tumeur. Le bon positionnement de la sonde est contrôlé puis le courant d'ablation est diffusé. Comme pour la voie laparoscopique, la plupart

www.lemanip.com
www.lemanip.com

des générateurs sont équipés de capteurs mesurant impédance ou température. Le mode d'imagerie utilisé permet également de donner des arguments supplémentaires qui sont encore actuellement imparfaits. Certains pratiquent une RFA sur le trajet de l'aiguille pour diminuer le risque, théorique, d'ensemencement.

Évaluation, efficacité

Il convient de distinguer l'évaluation immédiate et celle à distance.

Évaluation immédiate

Le contrôle immédiat de l'efficacité est limité pour la RFA comme pour la CA. L'apport de l'échographie est nettement insuffisant en RFA par le dégagement gazeux qui gêne l'étude du territoire traité. En CA, les images échographiques révèlent en temps réel l'« *ice ball* » et sa progression, ce qui en fait un argument en sa faveur, mais ne sont pas d'une qualité exceptionnelle. La TDM sans injection est inutile pour évaluer l'efficacité immédiate du traitement que ce soit pour la RFA ou la CA. Typiquement, le nodule est hétérogène et discrètement hyperdense. Après injection, la TDM permet de rechercher la persistance d'un tissu tumoral vascularisé. La comparaison avec une série sans injection est indispensable en raison de l'aspect hétérogène et hyperdense du territoire traité. Cependant, l'injection d'un produit de contraste iodé ne peut pas être effectuée en cas d'insuffisance rénale modérée ou avancée car la dégradation de la fonction rénale est à ce stade inconnue. En outre, cette évaluation ne peut être réalisée qu'une seule fois car le rehaussement persiste pendant plusieurs heures.

Pour la RFA, l'IRM (8) est la seule méthode d'imagerie qui permet d'évaluer le degré d'échauffement de la tumeur au cours de la procédure grâce à des séquences spécifiques. En outre, les séquences en pondération T2 montrent pour les territoires traités une disparition de l'iso- ou hypersignal tumoral remplacé par un hyposignal. Cet hyposignal est entouré d'un fin liseré en hypersignal hétérogène correspondant à l'œdème et à l'inflammation liés aux remaniements nécrotico-hémorragiques, mais d'appréciation difficile à la phase aiguë.

Pour la CA, L'IRM est une méthode assez fiable dans le guidage, mais aussi dans le monitoring, mais nécessite un équipement spécifique d'IRM interventionnel encore peu développé (9). Récemment a été décrite, sur une série de CA percutanées, la combinaison d'un guidage par échographie et d'un monitoring par TDM avec des résultats intéressants (10).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Évaluation tardive

Le critère absolu est clair : la zone traitée doit apparaître parfaitement avasculaire et donc non rehaussée et doit englober la totalité de la tumeur (11, 12).

Les critères d'efficacité sont bien codifiés après CA. Ils sont définis par TDM ou IRM avec diminution de l'*ice ball* au cours du temps jusqu'à l'apparition d'une cicatrice, l'absence de rehaussement et la bonne détection de la zone tissu sain/tissu nécrosé (9, 13-15).

Avec le temps, les critères d'efficacité après RFA semblent proches, décrits après CA (16, 17). L'IRM est recommandée en cas d'insuffisance rénale. Elle consiste en une séquence en écho de gradient pondérée T2 et une séquence dynamique en écho de gradient pondérée T1 et saturation du signal de la graisse (18).

Il faut néanmoins reconnaître que la sémiologie radiologique post-RFA ou CA par échographie, TDM et IRM est en pleine analyse descriptive et que les critères actuels seront probablement affinés au cours de l'expérience et du temps.

Résultats

Concernant la CA qui est la plus ancienne des techniques ablatives, une quinzaine d'études a été publiée dans la littérature, avec un taux moyen de succès de l'ordre 95 % même si les résultats sont difficilement comparables compte tenu des différences observées entre les voies d'abord, les suivis ou l'estimation des résultats. Le tableau I (19-24) montre les principales séries publiées avec un nombre conséquent de patients. Toutes ces études confirment que la CA permet un contrôle satisfaisant de la tumeur chez des patients sélectionnés avec soin (taille tumorale < 3 cm à distance du hile). Quelques récidives locales ont été rapportées.

Concernant la RFA, une vingtaine d'études a été rapportée. Les résultats sont à première vue contradictoires, mais il est nécessaire de noter que les techniques employées sont très divergentes et qu'on ne saurait comparer les résultats : les électrodes, les générateurs et les puissances étaient différents, les critères d'évaluation n'étaient pas homogènes et les suivis variaient du simple au double (tableau II) (25-35). Plusieurs séries parmi les plus récentes montrent des résultats beaucoup plus homogènes avec une très bonne efficacité selon les critères définis (et qui restent source de discussion) même si les reculs sont faibles.

Les limites des techniques sont la localisation et la taille de la tumeur. Il faut retenir que plus la tumeur est centrale, moins l'ablation est facile et plus les phénomènes périphériques perturbent la destruction de la tumeur. Pour la RFA, il est possible de refroidir préalablement la voie excrétrice par la mise en place d'une sonde urétérale 5 Ch dans laquelle est perfusée du sérum froid à 4 °C. La taille limite semble être 3 cm dans cette localisation et l'ablation complète de la lésion doit nécessiter plusieurs procédures (25).

Comme pour la CA, les patients doivent être sélectionnés avec soin.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau I - Résultats de la cryoablation (CA). Principales études publiées.

Type de CA	Auteurs	Nombre de tumeurs	Taille moyenne tumeur (mm)	Taux de succès évalué par IRM ou TDM	Suivi moyen (mois)
Lap	Gill (19)	56	23	98	36
PC	Shingleton (20)	15	31	100	17
PC	Atwell (10)	40	42	95	8
Ouvert ou lap	Davol (21)	48	26	87,5 et 97,5 (2 procédures)	64
PC	Gupta A (22)	16	25	93,7	5,9
Lap	Weld (23)	36	21	100	45,7
Lap	Cestari (24)	37	26	96,5	20,5

PC : percutané ; Lap : laparoscopie.

Tableau II - Résultats de l'ablation par radiofréquence (RFA). Principales études publiées.

	Auteurs	N° de tumeur	Taille moyenne tumeur (mm)	Succès évalué par TDM ou IRM (%)	Suivi moyen (mois)
PC	Gervais (25)	100	29	90	27,6
PC	Su (26)	35	22	100	9
PC	Pavlovitch (27)	24	24	79	2
PC	Farrell (28)	35	17	100	9
PC	Mayo-Smith (29)	32	26	100	9
PC	Roy-Choudhury (30)	11	30	88	17
PC	Ogan (31)	13	24	92	5
PC	Hwang (32)	24	22	96	13
PC	Zagoria (33)	24	35	100	7
PC	De Baere (34)	5	33	100	9
PC	Lewin (8)	10	23		25
PC	Varkarakis (35)	46	22	94.6	27,5

PC : percutanée.

Radiofréquence ou cryoablation ?

Compte tenu des différences observées d'une technique et d'une équipe à l'autre, il est illusoire de vouloir comparer RFA et CA. Une seule étude publiée a comparé RFA percutanée (pts = 82) *versus* CA laparoscopique (pts = 164) avec des survies spécifiques respectivement de 100 % à 1 an *versus* 98 % à 3 ans (36).

Les différences notables entre RFA et CA sont les suivantes :

– la CA a été surtout testée par voie laparoscopique, la RFA par voie percutanée ;
– la CA peut être monitorée en temps réel sous la forme d'une *ice ball* qui dessine la zone d'ablation ;

www.lemanip.com
www.lemanip.com

– les contrôles radiologiques étaient supposés plus fiables après CA qu'après RFA mais les études les plus récentes gomment ses différences ;
– la RFA est supposée provoquer plus de fistule urinaire, mais les progrès récents par refroidissement de la voie excrétrice permettent d'en diminuer les risques.

Le développement des techniques ablatives, RFA ou CA, est une réalité inéluctable avec des résultats globalement identiques en termes d'efficacité et de taux de complications, mais avec des séries limitées et des suivis encore trop courts. Le choix de l'indication reste indispensable. La voie percutanée semble très prometteuse compte tenu des résultats obtenus par RFA et CA.

Indications et limites

Si la technique utilisée ou la voie d'abord peuvent être discutés, les indications sont consensuellement admises par la totalité des auteurs. Les dossiers des patients pouvant bénéficier d'un traitement ablatif pour tumeur rénale doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire comprenant des urologues, cancérologues et radiologues pratiquant cette technique. Il est indiqué chez les patients présentant des contre-indications à la chirurgie (en particulier liées à l'âge) car le traitement de référence reste chirurgical, par néphrectomie totale ou, si possible, partielle. Il s'agit :
– de patients âgés, présentant des contre-indications à l'anesthésie générale, et pour lesquels la préservation de la fonction rénale est importante ;
– des tumeurs solides de moins de 4 cm de diamètre, selon leur localisation (taux de succès de 92 à 100 %). Les tumeurs centrales présentent une dissipation thermique élevée. Le taux de succès primaire (nécrose tumorale complète après une seule session de RFA) est plus faible (61-78 %) et la tumeur ne doit pas dépasser 3 cm de diamètre ;
– de tumeurs récidivantes chez des patients porteurs de cancers du rein héréditaires, pour lesquels le risque de récidive homo- et contro-latérale est très élevé (maladie de von Hippel-Lindau, cancers papillaires héréditaires, sclérose tubéreuse de Bourneville…), le but du traitement étant de retarder l'évolution vers la néphrectomie élargie bilatérale et la dialyse ;
– patients porteurs d'un rein unique et dont la tumeur est difficile à retirer par chirurgie ou porteur d'une insuffisance rénale.

Les contre-indications relatives sont la présence d'un large contact avec la voie excrétrice ou le tube digestif (tumeurs antérieures). Cependant, le traitement par RFA des tumeurs centrales en contact avec la voie excrétrice doit être précédé par la mise en place d'une sonde urétérale afin de réaliser un rinçage de l'arbre pyélocaliciel par du sérum glacé. La mobilisation du patient (décubitus latéral, procubitus, compression externe par des draps roulés) permet le plus souvent de réduire le contact avec le tube digestif afin d'éviter toute lésion de celui-ci par l'échauffement. En cas de contact persistant, on peut réaliser une dissection. Une aiguille fine de 22 G est insérée

www.lemanip.com
www.lemanip.com

entre la structure digestive et la tumeur rénale et permet l'injection d'air, de sérum physiologique ou de glucosé hypertonique.

Par voie percutanée, il faut retenir que la position de l'aiguille devrait être théoriquement perpendiculaire au grand axe de la tumeur.

La présence de prothèses totales de hanche ou de tiges vertébrales va modifier le trajet du courant électrique. La position des plaques de conduction doit être modifiée en conséquence. Par ailleurs, il faudra prendre des précautions particulières chez les patients porteurs de pacemaker car ceux-ci peuvent être déréglés lors de la procédure de RFA.

Complications

Récemment, une série a publié les complications mineures et majeures colligées sur quatre centres de référence ayant effectué un traitement ablatif sur respectivement 139 patients par CA et 133 par RFA, un seul décès étant enregistré. Le traitement était administré par voie percutanée (n = 181) ou laparoscopique (n = 92). Le taux de complications global était de 11,1 %, essentiellement des complications mineures (douleurs et paresthésies). Aucune des techniques ou aucune des voies d'administration ne semblait plus délétère. Le taux de complications dites majeures c'est-à-dire, selon les auteurs, les complications donnant lieu à une augmentation de la durée de séjour (autre intervention ou transfusion) était de 1,8 % dont la fistule urinaire (37). Enfin, il existe un risque au moins théorique d'hypertension artérielle rénovasculaire.

Une complication fréquente par RFA est constituée par les atteintes sensitivo-motrices de la paroi abdominale antérieure, à type d'hypoesthésie et de paresthésies, parfois associées à une hypotonie pariétale (38). Elle pourrait atteindre 35 % des patients et prédomine lorsque l'insertion de l'électrode est paravertébrale.

Les valeurs publiées varient en effet entre 0 et 11 % pour la RFA (25, 29, 39).

Le risque de dissémination tumorale n'a été pour l'instant observé avec les deux techniques que chez l'animal.

Conclusion : quelle place des traitements mini-invasifs en 2007 ?

Que ce soit par RFA ou CA, la place des traitements mini-invasifs permet d'élargir la palette thérapeutique pour traiter les tumeurs rénales < 3-4 cm. La localisation ne semble plus être un facteur limitant à l'abord percutané puisque les tumeurs centrales proches de la voie excrétrice ou au contact des anses digestives peuvent être traitées avec des artifices permettant d'en limiter les complications. Même les tumeurs du pôle supérieur peuvent être traitées à droite par voie transhépatique.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Les indications doivent être strictement respectées et il est exclu de les élargir avant que les techniques ne soient plus consensuelles, les bilans radiologiques plus standardisés, les séries plus conséquentes et surtout les suivis plus longs. RFA et CA sont actuellement réservées aux tumeurs des patients le plus souvent âgés ayant des contre-indications chirurgicales ou des facteurs de comorbidité importants, une insuffisance rénale ou aux tumeurs récidivantes, notamment dans la population des cancers héréditaires du rein.

À cet égard, RFA et CA restent des traitements à ne proposer qu'aux patients ne relevant pas de la néphrectomie partielle.

Globalement et pour autant que l'on puisse en juger, les résultats en termes d'efficacité sont identiques par RFA et CA.

Références

1. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G *et al.* (1997) Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: *ex vivo* and *in vivo* experience. J Endourol 11: 251-8
2. Chong WK (2001) Radiofrequency ablation of liver tumors. J Clin Gastroenterol 32: 372-4
3. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR (2000) Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. Am J Roentgenol 174: 323-31
4. Lui KW, Gervais DA, Arellano RA *et al.* (2003) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. Clin Radiol 58: 905-13
5. Chosy SG, Nakada SY, Lee FT Jr *et al.* (1998) Monitoring renal c ryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. J Urol 159: 1370-4
6. Desai MM, Gill IS (2002) Current status of cryoablation and radiofrequency ablation in the management of renal tumors. Curr Opin Urol 12: 387-93
7. Woolley ML, Schulsinger DA, Durand DB *et al.* (2002) Effect of freezing parameters (freeze cycle and thaw process) on tissue destruction following renal cryoablation. J Endourol 16: 519-22.
8. Lewin JS, Nour SG, Connell CF *et al.* (2004) Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. Radiology 232: 835-45
9. Shingleton WB, Sewell PE Jr (2001) Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance. J Urol 165: 773-6
10. Atwell TD, Farrell MA, Callstrom MR *et al.* (2007) Percutaneous cryoablation of 40 solid renal tumors with US guidance and CTmonitoring: initial experience. Radiology 243: 276-83
11. Mejean A, Correas JM, Thiounn N *et al.* (2006) Conservative treatment of kidney cancer by cryoablation and radiofrequency]. Prog Urol 16: 101-4
12. Anderson JK, Shingleton WB, Cadeddu JA (2006) Imaging associated with percutaneous and intraoperative management of renal tumors. Urol Clin North Am 33: 339-52
13. Gill IS, Novick AC, Meraney AM *et al.* (2000) Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. Urology 56: 748-53

www.lemanip.com
www.lemanip.com

14. Remer EM, Weinberg EJ, Oto A *et al.* (2000) MR imaging of the kidneys after laparoscopic cryoablation. AJR Am J Roentgenol 174: 635-40
15. Rukstalis DB, Khorsandi M, Garcia FU *et al.* (2001) Clinical experience with open renal cryoablation. Urology 57: 34-9
16. Kawamoto S, Permpongkosol S, Bluemke DA *et al.* (2007) Sequential changes after radiofrequency ablation and cryoablation of renal neoplasms: role of CT and MR imaging. Radiographics 27: 343-55
17. Hafron J, Kaouk JH (2007) Ablative techniques for the management of kidney cancer. Nat Clin Pract Urol 4: 261-9
18. Merkle EM, Nour SG, Lewin JS (2005) MR imaging follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: findings in 18 patients during first 6 months. Radiology 235: 1065-71
19. Gill IS, Remer EM, Hasan WA *et al.* (2005) Renal cryoablation: outcome at 3 years. J Urol 173: 1903-7
20. Shingleton WB, Sewell PE Jr (2003) Cryoablation of renal tumours in patients with solitary kidneys. BJU Int 92: 237-9
21. Davol PE, Fulmer BR, Rukstalis DB (2006) Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses. Urology 68: 2-6
22. Gupta A, Allaf ME, Kavoussi LR *et al.* (2006) Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient under conscious sedation: initial clinical experience. J Urol 175: 447-52
23. Weld KJ, Figenshau RS, Venkatesh R *et al.* (2007) Laparoscopic cryoablation for small renal masses: three-year follow-up. Urology 69: 448-51
24. Cestari A, Guazzoni G, dell'Acqua V *et al.* (2004) Laparoscopic cryoablation of solid renal masses: intermediate term followup. J Urol 172: 1267-70
25. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS *et al.* (2005) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. AJR Am J Roentgenol 185: 64-71
26. Su LM, Jarrett TW, Chan DY *et al.* (2003) Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal masses in high surgical risk patients: preliminary results. Urology 61: 26-33
27. Pavlovich CP, Walther MM, Choyke PL *et al.* (2002) Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results. J Urol 167: 10-5
28. Farrell MA, Charboneau WJ, DiMarco DS *et al.* (2003) Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. AJR Am J Roentgenol 180: 1509-13
29. Mayo-Smith WW, Dupuy DE, Parikh PM *et al.* (2003) Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid renal masses: techniques and outcomes of 38 treatment sessions in 32 consecutive patients. AJR Am J Roentgenol 180: 1503-8
30. Roy-Choudhury SH, Cast JE, Cooksey G *et al.* (2003) Early experience with percutaneous radiofrequency ablation of small solid renal masses. AJR Am J Roentgenol 180: 1055-61
31. Ogan K, Jacomides L, Dolmatch BL *et al.* (2002) Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, limitations, and morbidity. Urology 60: 954-8
32. Hwang JJ, Walther MM, Pautler SE *et al.* (2004) Radio frequency ablation of small renal tumors: intermediate results. J. Urol 171: 1814-8
33. Zagoria RJ, Hawkins AD, Clark PE *et al.* (2004) Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. AJR Am J Roentgenol 183: 201-7

www.lemanip.com
www.lemanip.com

34. De Baere T, Kuoch V, Smayra T *et al.* Radio frequency ablation of renal cell carcinoma: preliminary clinical experience. J Urol 167: 1961-4
35. Varkarakis IM, Allaf ME, Inagaki T *et al.* (2005) Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup. J Urol 174: 456-60
36. Hegarty NJ, Gill IS, Desai MM *et al.* (2006) Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation *versus* radiofrequency ablation. Urology 68: 7-13
37. Johnson DB, Solomon SB, Su LM *et al.* (2004) Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. J Urol 172: 874-7
38. Boss A, Clasen S, Kuczyk M *et al.* (2005) Thermal damage of the genitofemoral nerve due to radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: a potentially avoidable complication. AJR Am J Roentgenol 185: 1627-31
39. Mahnken AH, Gunther RW, Tacke J (2004) Radiofrequency ablation of renal tumors. Eur Radiol 14: 1449-55

www.lemanip.com

www.lemanip.com

La taille tumorale limite-t-elle encore les indications de la néphrectomie partielle en 2007 ?

Maxime Crepel, Karim Bensalah et Jean-Jacques Patard

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les études établissant un seuil de taille tumorale comme élément pronostique
- Connaître le rationnel du choix de 4 cm pour la limite des indications de la néphrectomie partielle
- Connaître les études qui remettent en cause le seuil des 4 cm

Points importants

- La taille tumorale devrait être utilisée comme une variable pronostique continue et intégrée dans des modèles pronostiques multivariés.
- La néphrectomie partielle (NP) devrait être considérée comme le standard de traitement pour les tumeurs mesurant moins de 4 cm.
- Le seuil des 4 cm est un seuil raisonnable, mais a été établi de manière pragmatique, à partir de séries avec des biais de sélection et mérite d'être remis en cause.
- Au moins six séries remettent maintenant en cause la validité de ce seuil et certaines ont démontré que la néphrectomie partielle et la néphrectomie élargie étaient équivalentes en termes de contrôle oncologique pour les tumeurs pT1b de la classification TNM 2002.
- Élargir les indications de la NP semble induire un surcroît de morbidité qui demeure acceptable.

Références clés

- Patard JJ, Shvarts O, Lam JS *et al.* (2004) Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol 171 (6, Part 1 Of 2): 2181-5
- Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2004) Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol 171: 1066-70
- Becker F, Siemer S, Hack M *et al.* (2006) Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4cm. Eur Urol 49: 1058-64

www.lemanip.com

- Dash A, Vickers AJ, Schachter LR *et al.* (2006) Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. BJU Int 97: 939-45
- Mitchell RE, Gilbert SM, Murphy AM *et al.* (2006) Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumors 4 cm or larger. Urology 67: 260-4

La taille tumorale comme un facteur pronostique dans les tumeurs confinées au rein

La taille tumorale est un facteur pronostique important dans le carcinome à cellules rénales (CCR). Elle a été démontrée comme étant une variable pronostique indépendante concernant la survie spécifique au cancer (SSC), la survie sans métastases et la survie sans extension ganglionnaire (1, 2). De ce fait, elle est la base de la classification TNM dans ses révisions de 1987, 1997 et 2002 pour les cancers localisés au rein (3). Elle sépare en T1 et T2 les tumeurs confinées au rein selon leur taille, respectivement inférieure et supérieure à 7 cm. Pour les tumeurs T1, on distingue deux sous-groupes, T1a et T1b, en fonction de la taille tumorale, respectivement inférieure et supérieure à 4 cm. La valeur pronostique de ces séparations a été validée entre autres par Ficarra *et al.*, au travers d'une large série multicentrique de 2 217 patients atteints de RCC. Les survies spécifiques au cancer des groupes T1a, T1b et T2 étaient respectivement de 91,4 %, 83,4 % et 75,2 % (p = 0,0003) (4).

Définir des tailles limites entre les différents stades reste cependant un sujet très controversé. Ainsi, Zisman *et al.* (5) ont retrouvé une taille à valeur pronostique charnière de 4,5 cm, en étudiant une cohorte de 280 patients ayant subi une chirurgie d'exérèse (néphrectomie partielle ou élargie) pour des CCR pT1 ou pT2. Par ailleurs, Lau *et al.* (2) ont retrouvé, dans une cohorte de 840 patients ayant bénéficié d'une néphrectomie élargie (NE) pour un CCR pT1, que 5,0 cm était une taille à valeur pronostique charnière pour la SSC et pour la survie sans métastase. Enfin, Ficarra *et al.* (6) ont retrouvé une taille charnière optimale de 5,5 cm à partir d'une cohorte de 813 patients ayant subi une chirurgie d'exérèse (néphrectomie partielle ou élargie) pour des patients porteurs d'un pT1T2 N0M0. La variabilité de ces limites peut s'expliquer par des caractéristiques tumorales différentes suivant le recrutement des centres. En fait, il semble que lorsque l'on veut définir un seuil pronostic optimal pour délimiter deux groupes à pronostics différents, on perde de l'information pronostique et que la variable taille tumorale devrait plutôt être codée comme une variable continue. C'est ce qu'ont démontré Delahunt *et al.* en 2002 au travers d'une série de 116 patients porteurs de CCR pT1T2N0M0 (7).

Karakiewicz *et al.*, au travers d'une large série multicentrique de 2 245 patients atteints de CCR, ont redémontré l'importance pronostique majeure de la taille tumorale et ont également pu mettre en exergue le gain en prédiction à utiliser cette

www.lemanip.com
www.lemanip.com

variable en mode continu (1). Par ailleurs, la taille tumorale n'est pas la seule variable à valeur pronostique dans le groupe des tumeurs pT1, pT2. Il n'est même pas exclu que les symptômes, par exemple pour les tumeurs confinées au rein, soient un aussi bon stratificateur pronostique que la taille tumorale (8). On s'oriente d'ailleurs actuellement vers l'utilisation de systèmes pronostiques à variables multiples comme l'UISS ou le SSIGN (9, 10). Karakiewicz *et al.* ont récemment pu proposer un nouveau nomogramme pronostique intégrant la taille tumorale comme variable continue. Ce nomogramme s'est montré supérieur, en termes de valeur prédictive, à la classification TNM et à l'UISS (11). En résumé, la notion de seuil de taille tumorale est de moins en moins valide pour le pronostic, étant donné que selon les groupes de tumeurs auxquels on s'adresse, les seuils sont différents et que cette variable devrait bien plutôt être intégrée dans des modèles multivariés prédictifs. Cela interpelle bien sûr quant aux indications respectives de la néphrectomie partielle (NP) et de la néphrectomie élargie (NE) fondées sur des déterminants arbitraires de seuil de taille tumorale.

Essor de la néphrectomie partielle et établissement du seuil des 4 cm

Historiquement, la NP a longtemps été limitée aux situations où une néphrectomie radicale aurait rendu le patient anéphrique : rein unique, rein controlatéral avec fonction compromise, cancer bilatéral (12). Depuis les années 1980-1990, l'essor de l'imagerie, la découverte croissante de petites tumeurs incidentales (10 % en 1970, 70 % aujourd'hui) et les progrès techniques chirurgicaux ont entraîné un essor de la NP dite élective (rein controlatéral sain) (13). Parallèlement, on montrait que la néphrectomie partielle de nécessité donnait des résultats tout à fait acceptables en termes de contrôle oncologique (de 80 à 90 % de survie spécifique à 5 ans et de l'ordre de 70 % à 10 ans) (14). Mais surtout on montrait que la néphrectomie partielle élective donnait des résultats tout à fait remarquables avec des survies spécifiques de l'ordre de 95 à 100 % à 10 ans (12).

Deux équipes principalement ont concouru à l'établissement du seuil des 4 cm pour délimiter les indications de la NP. En 1996, Lerner *et al.* comparaient 185 NP à 209 NE pour des tumeurs ≤ T2 (15). De manière intéressante, il n'existait pas de différence significative de survie entre les deux groupes, mais la taille des tumeurs était un fort facteur pronostique et il existait une tendance à une meilleure survie pour le groupe NE. En revanche, il faut noter qu'il existait beaucoup de patients à haut risque dans le groupe NP avec seulement 37 % d'indication élective, près de 10 % de T2 et près de 10 % de chirurgie *ex situ* (15). Cela illustre le fait qu'il s'agissait d'un groupe avec une expertise et des biais de recrutement tout à fait particuliers. Ces informations ne sont plus transposables au recrutement majoritaire de tumeurs incidentales avec indication élective que nous avons aujourd'hui. Celui-ci constitue au contraire maintenant un biais de sélection favorable pour la NP. En 1999, Hafez a étudié

www.lemanip.com
www.lemanip.com

485 patients traités par NP (16). Pour les patients avec tumeurs ≤ 4 cm, la survie spécifique à 5 ans était de 96 % comparée à 86 % pour les tumeurs > 4 cm ($p = 0{,}001$). Cependant, 50 des 175 tumeurs > 4 cm mesuraient plus de 7 cm et il existait dans cette série seulement 9 % d'indication élective. Surtout il n'existait pas de groupe contrôle pour la NE. Sur ces données, le seuil arbitraire de 4 cm a été adopté, tant pour délimiter les indications de la NP que pour stratifier les tumeurs T1 (3).

Données récentes et évolutions des concepts

Récemment, deux groupes ont réévalué ce seuil des 4 cm en comparant la performance de la NP pour les tumeurs > 4 cm à celle de la NE dans la même situation. Ces deux études rétrospectives incluaient près de 2 400 patients. L'étude de Patard *et al.* incluait 1 454 tumeurs pT1T2N0M0 et comparait la survie spécifique de 379 NP et de 1 075 NE en relation avec la taille de la tumeur. Le taux de décès par cancer était certes supérieur pour les tumeurs > 4 cm comparé aux tumeurs < 4 cm traitées par NP (6,2 % *versus* 2,2 %), mais il n'était pas significativement différent de celui du groupe traité par NE (9 % ; $p = 0{,}8$). Les courbes de survie n'étaient d'ailleurs pas différentes entre les patients opérés par NE et ceux opérés par NP pour des tumeurs T1b ($p = 0{,}8$). Le taux de récidives locales et à distance n'était pas non plus significativement différent entre ces deux groupes (3,6 ; 7,1 % *versus* 2,3 ; 15,6 % ; $p = 0{,}5$). La conclusion de cette publication était que la NP pouvait être proposée de manière sûre à toutes les tumeurs T1. De la même façon, Leibovich *et al.* (17) ont comparé 60 patients avec des tumeurs T1b traitées par NP à 534 tumeurs de même stade traitées par NE. Des groupes contrôles de tumeurs pT1a étaient également comparés pour les deux techniques ($n = 30$ et 130 pour NP et NE, respectivement). Cette étude rétrospective a même conclu à la supériorité de la NP sur la NE en termes de survie spécifique à 5 ans (98 % *versus* 86 % respectivement), ce qui représentait à l'évidence un biais de sélection. Cependant, en rendant les groupes comparables en termes de stade, de Furhmann, de sous-type histologique et de nécrose tumorale, on ne notait plus de différence statistique entre les deux groupes concernant la survie. Dans les deux séries précédentes, les NP électives et impératives n'étaient pas distinguées, ce qui était de nature à introduire un biais négatif pour le groupe de la NP. Il a ainsi pu être très récemment démontré, dans une série multicentrique incluant plus de 700 NP électives, que dans ce groupe hypersélectionné, il n'existait strictement aucune différence de survie spécifique entre les tumeurs d'une taille soit inférieure, soit supérieure à 4 cm (fig. 1) (18). Depuis ces trois premières séries princeps, quatre autres séries ont confirmé les excellents résultats de la NP élective en termes de survie dans les tumeurs T1b (tableau I) (18-22). Par exemple, Mitchell *et al.* (19) ont apparié chacun de leurs 33 patients opérés d'une NP pour CCR T1b à deux patients ayant bénéficié d'une NE pour des CCR de même taille. Ils ont ainsi montré que la technique chirurgicale n'avait aucun impact sur la survie et sur la récidive pour les tumeurs de 4 à 7 cm. Dash *et al.* (20) ont abouti à la même conclusion à partir d'une étude prospective portant

www.lemanip.com
www.lemanip.com

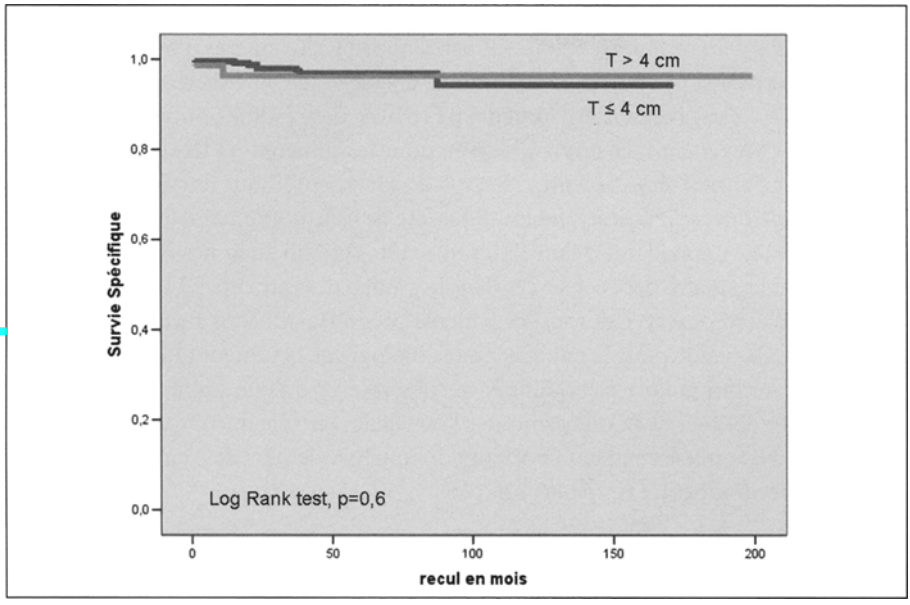


Fig. 1 - Mortalité par cancer selon le seuil des 4 cm en situation de néphrectomie partielle élective (d'après Patard *et al.*, Eur Urol 2007).

Tableau I - Études analysant le contrôle oncologique après néphrectomie partielle pour tumeurs de plus de 4 cm.

Auteurs, référence	Nombre de patients et leur stade pT	Comparaison NP *versus* NE	Indication élective *versus* impérative	Suivi moyen (en mois)	% récidive locale	% décès par cancer
Patard *et al.*, J Urol 2004	65 (pT1b uniquement)	Oui	Élective et impérative	51	3,6	6,2
Leibovich *et al.*, J Urol 2004	91 (30 pT1a, 60 pT1b et 1 pT3a)	Oui	Élective uniquement	106	5,5	3,3
Carini *et al.*, J Urol 2006	71 (30 pT1a, 31 pT1b, 10 pT3 tous traités par simple énucléation)	Non	Élective et impérative	74	4,2	12,7
Becker *et al.*, Eur Uro 2006	69 (62 pT1b, 4 pT2, 3 pT3a)	Non	Élective uniquement	74	1,4	0
Dash *et al.*, BJU 2005	45 (41 pT1b et 4 pT3)	Oui	Élective uniquement	21	2,2 (1 récidive de localisation non précisée)	–
Mitchell *et al.*, Urol 2006	33 (21 pT1b et 12 pT3 ou +)	Oui	Élective et impérative	34	3	3
Patard *et al.*, Eur Urol 2007	81 (pT1b uniquement)	Non	Élective uniquement	36	1,3	2,7

www.lemanip.com
www.lemanip.com

sur 196 patients et ont en outre montré une meilleure conservation de la fonction rénale chez les patients opérés d'une NP par rapport à ceux opérés d'une NE pour les mêmes indications. Carini *et al.* ont publié une série de 71 énucléations pour des tumeurs de 4 à 7 cm incluant 31 tumeurs pT1b avec des résultats oncologiques satisfaisants (21). Cependant, la survie observée pour les tumeurs pT1b semblait un peu inférieure aux autres séries récentes : 83,3 % de survie spécifique à 5 ans, bien qu'elle ne soit pas retrouvée significativement différente de celle des tumeurs pT1a dans cette série ($p = 0,25$). Cependant, il faut noter que cette série incluait des NP de nécessité et que parmi les quatre décès observés dans le groupe des tumeurs pT1b, aucune récidive locale n'était observée et tous les patients progressaient sous forme de récidives à distance. Cela plaide pour le fait que c'est la biologie de la tumeur qui fixe le devenir alors que la technique n'a pas d'influence sous réserve qu'une exérèse complète est réalisée. Enfin, Becker *et al.* ont démontré l'excellent contrôle oncologique à très long terme de la NP pour les patients porteurs de tumeurs de plus de 4 cm, avec un taux de survie spécifique à 15 ans de 86,7 % (23).

L'élargissement des indications de la NP en fonction de la taille tumorale a-t-il des conséquences en termes de morbidité ?

La contrepartie, en effet, d'un élargissement en termes de taille des indications de la NP pourrait être l'induction d'un surcroît de morbidité. Ainsi, Patard *et al.* ont pu montrer, au travers d'une large série multicentrique, que la NP pour tumeur > 4 cm induisait plus de saignements peropératoires (510 mL *versus* 386 mL), plus de transfusions (14,8 % *versus* 6,3 %), plus de fistules urinaires (5,4 % *versus* 1,7 %) comparée à la NP pour tumeur < 4 cm. En revanche, cette augmentation de la morbidité restait acceptable car le taux global de complications médicales et chirurgicales et la durée d'hospitalisation n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (18). Il est évident qu'élargir les indications de la NP ne peut se faire qu'avec une large expérience de cette technique pour des tumeurs de plus petite taille et surtout une technique parfaitement standardisée. Les impératifs techniques à souligner dans ce contexte sont : l'obtention d'un champ opératoire complètement exsangue grâce au clampage pédiculaire ou parenchymateux, la réparation soigneuse de la voie excrétrice et enfin une technique d'hémostase chirurgicale fiable et reproductible (24, 25).

Limites du concept d'élargissement des indications de la NP : quelle est la pratique actuelle de la NP ?

Malheureusement, l'essor de la NP, bien que conforté par de nombreuses publications dont nous venons de voir les principales, est pour le moment peu visible sur le terrain. En effet, la NP n'a pas pour l'instant la place qu'elle mérite même pour les tumeurs

www.lemanip.com
www.lemanip.com

< 4 cm. Miller *et al.* (26) se sont intéressés à un registre de cancers établis par le National Cancer Institute, le SEER, considéré comme représentatif de la population des États-Unis. En 2001, près de 60 % des CCR recensés non métastatiques de moins de 2 cm ont été traités par NE. Cette même année, 80 % des tumeurs mesurant entre 2 et 4 cm ont été traitées aux États-Unis par NE plutôt que par NP. Il s'agit d'un véritable problème de qualité de soins dû à la sous-utilisation d'une technique qui a fait ses preuves pour ces indications. Il est effectivement prioritaire d'imposer la NP pour les petites tumeurs avant de l'imposer pour les grosses qui ont une morbidité plus importante et qui vont probablement être, dans un premier temps, limitées aux centres experts. Cela est d'autant plus important que des travaux récents publiés lors de l'American Urological Association (AUA) en 2007 montrent que la NE pour petites tumeurs rénales est associée à une surmortalité par rapport à la NP pour des patients équivalents en termes d'âge, de comorbidité et de score ECOG (27, 28). Cette surmortalité semble être due à des pathologies cardiovasculaires favorisées par la perte de fonction rénale induite par NE.

Enfin, le développement de la NE cœlioscopique pourrait avoir, si l'on n'y prend pas garde, un impact négatif sur la diffusion des techniques de NP. En effet, il ne faut pas accepter l'idée que la NE laparoscopique devienne, du fait de sa simplicité et sa faible morbidité, le «*gold standard*» du traitement des petites tumeurs confinées au rein (29). L'essor des techniques de néphrectomies partielles laparoscopiques, pour lesquelles Gill *et al.* publient des résultats oncologiques excellents associés à une morbidité périopératoire superposable à celle de la chirurgie ouverte, est probablement une solution d'avenir pour le respect des indications oncologiques respectives de la NP et de la NE (30).

Conclusions

Le seuil de 4 cm n'apparaît plus comme un seuil valide pour délimiter les indications oncologiques de la NP. Il apparaît aujourd'hui possible de proposer une NP pour un grand nombre de tumeurs T1, sous réserve qu'une NP soit techniquement faisable avec obtention de marges saines. Un risque d'augmentation de la morbidité semble exister pour les tumeurs de plus grande taille et doit être mis en balance avec l'état général du patient et ses comorbidités. Il semble donc raisonnable d'affirmer en 2007 que pour les tumeurs confinées au rein, la faisabilité d'une NP devrait être envisagée quelle que soit la taille de la tumeur avant de poser une indication de NE.

Références

1. Karakiewicz PI, Lewinshtein DJ, Chun FK *et al.* (2006) Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. Eur Urol 50: 521-8; discussion 529
2. Lau WK, Cheville JC, Blute ML *et al.* (2002) Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. Urology 59: 532-7

www.lemanip.com
www.lemanip.com

3. Sobin LH, Wittekind C (2003) TNM. Classification of malignant tumors. 6th Edition. UICC International Union Against Cancer. Ed Willey-Liss, New York, p 193-5
4. Ficarra V, Schips L, Guille F *et al.* (2005) Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. Cancer 104: 968-74
5. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D *et al.* (2001) Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome. J Urol 166: 54-8
6. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novara G *et al.* (2004) Tumor-size breakpoint for prognostic stratification of localized renal cell carcinoma. Urology 63: 235-9; discussion 239-40
7. Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MR *et al.* (2002) Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. Cancer 94: 658-64
8. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L *et al.* (2004) Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. J Urol 172: 2167-71
9. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F *et al.* (2001) Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol 19:1649-57
10. Frank I, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 168: 2395-400
11. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK *et al.* (2007) Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol 25: 1316-22
12. Licht MR, Novick AC (1993) Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. J Urol 149: 1-7
13. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C *et al.* (1995) Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. Eur Urol 27: 319-23
14. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC (2000) Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. J Urol 163: 442-5
15. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML *et al.* (1996) Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. J Urol 155: 1868-73
16. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC (1999) Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. J Urol 162: 1930-3
17. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2004) Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol 171: 1066-70
18. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M *et al.* (2007) Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. Eur Urol 52: 148-54
19. Mitchell RE, Gilbert SM, Murphy AM *et al.* (2006) Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumors 4 cm or larger. Urology 67: 260-4
20. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR *et al.* (2006) Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. BJU Int 97: 939-45
21. Carini M, Minervini A, Lapini A *et al.* (2006) Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival. J Urol 175: 2022-6; discussion 2026

www.lemanip.com
www.lemanip.com

22. Becker F, Siemer S, Hack M *et al.* (2006) Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4cm. Eur Urol 49: 1058-64
23. Becker F, Siemer S, Hack M *et al.* (2006) Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. Eur Urol 49: 1058-63; discussion 1063-54
24. Novick AC, Derweesh I (2005) Open partial nephrectomy for renal tumours: current status. BJU Int 95 Suppl 2: 35-40
25. Mejean A, Vogt B, Cazin S *et al.* (2002) Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma using selective renal parenchymal clamping. J Urol 167: 234-5
26. Miller DC, Hollingsworth JM, Hafez KS *et al.* (2006) Partial nephrectomy for small renal masses: an emerging quality of care concern? J Urol 175: 853-7; discussion 858
28. Huang WC, Elkin EB, Jang TL *et al.* (2007) Radical nephrectomy is associated with increased mortality in patients with small renal tumors. J Urol 177, AUA Annual Meeting, Abstract 493: 164
29. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM *et al.* (2007) Partial nephrectomy for small renal masses associated with improved overall survival compared with radical nephrectomy? J Urol 177, AUA Annual Meeting, Abstract 641: 216
30. Eskicorapci SY, Teber D, Schulze M *et al.* (2007) Laparoscopic radical nephrectomy: the new gold standard surgical treatment for localized renal cell carcinoma. Scientific World Journal 7: 825-36
31. Haber GP, Gill IS (2006) Laparoscopic partial nephrectomy: contemporary technique and outcomes. Eur Urol 49: 660-5
32. Arakiewicz PI, Lewinshtein DJ, Chun FK *et al.* (2006) Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. Eur Urol 50: 521-8; discussion 529

www.lemanip.com
www.lemanip.com

La néphrectomie partielle laparoscopique va-t-elle remplacer la néphrectomie partielle ouverte ?

Laurent Salomon

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principes, indications et résultats de la néphrectomie partielle laparoscopique
- Connaître les études comparatives entre néphrectomie partielle ouverte et néphrectomie partielle laparoscopique
- Connaître les progrès techniques qui pourraient imposer la voie laparoscopique

Points importants

- La néphrectomie partielle laparoscopique offre les mêmes résultats carcinologiques que la néphrectomie partielle ouverte.
- Les indications de cette voie d'abord sont les mêmes que celles de la voie ouverte.
- Les techniques laparoscopiques reproduisent les techniques ouvertes en offrant les avantages de la laparoscopie (douleurs postopératoires moindres).
- En cas de clampage du pédicule rénal, les durées d'ischémie chaude sont plus longues par voie laparoscopique que par voie ouverte.
- La néphrectomie partielle laparoscopique reste une technique qui doit être pratiquée par des équipes expertes en laparoscopie.

Références clés

- Gill IS, Munch LC (1994) Laparoscopic retroperitoneal partial nephrectomy. J Urol 152: 1359-42
- Gill IS, Matin SF, Desai MM *et al.* (2003) Comparative analysis of laparoscopic *versus* open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. J Urol 170: 64-8
- Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F *et al.* (2004) Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. J Urol 171: 68-71
- Shekarriz B, Shah G, Upadhyay J (2004) Impact of temporary hilar clamping during laparoscopic partial nephrectomy on postoperative renal function: a prospective study. J Urol 172: 54-7
- Desai MM, Gill IS, Ramani AP *et al.* (2005) The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. BJU Int 95: 377-83

www.lemanip.com

Depuis les premières néphrectomies partielles laparoscopiques réalisées par voie transpéritonéale en 1993 par Windfield (1) et par voie rétropéritonéale en 1994 par Gill (2), la néphrectomie partielle laparoscopique connaît un développement parallèle aux autres interventions mini-invasives laparoscopiques comme la néphrectomie élargie ou la prostatectomie radicale.

Cette technique chirurgicale est néanmoins considérée comme l'une des interventions laparoscopiques les plus compliquées et les plus difficiles (3) et c'est pour cette raison qu'elle est actuellement pratiquée et décrite dans la littérature par des centres rompus aux techniques laparoscopiques.

Initialement décrite pour des petites tumeurs périphériques, exophytiques (4, 5), la voie laparoscopique peut permettre de réaliser des néphrectomies partielles plus complexes pour des tumeurs de plus grande taille pouvant aller jusqu'à l'héminéphrectomie, hilaires et sur rein unique (6-8). Les complications de cette chirurgie sont directement liées à la localisation de la tumeur (9).

Néphrectomie partielle laparoscopique : un problème technique

La néphrectomie partielle pose des problèmes techniques multiples : qualité de l'exérèse chirurgicale en respectant une marge de sécurité de résection, traitement de la tranche de section parenchymateuse rénale pour contrôler l'hémostase et l'urostase et diminuer les complications postopératoires que sont les hémorragies postopératoires et les fistules urinaires. De la même façon que ces problèmes techniques se sont posés pour la voie chirurgicale ouverte, l'adaptation à la voie laparoscopique a nécessité le développement de différentes procédures qui ne sont pas encore complètement standardisées.

Repérage de la tumeur

Avec la laparoscopie, le chirurgien perd sa sensation tactile puisqu'il opère par l'intermédiaire d'instruments passés à travers des trocarts à distance de l'organe concerné. C'est pour cette raison que les premières néphrectomies laparoscopiques ont concerné des tumeurs exophytiques, visibles sur l'écran vidéo dont l'exérèse se fait sous contrôle de la vue. L'exérèse de tumeurs plus profondes, enchâssées dans le parenchyme rénal nécessite l'utilisation de sonde échographique laparoscopique pour mieux repérer les limites de résection (10, 11).

Contrôle de l'hémostase

De nombreuses sources d'énergie ont été décrites pour effectuer la section du parenchyme rénal : laser, hydrojet, électrodes bipolaires, radiofréquence, scalpel harmonique, bistouri monopolaire, radiofréquence, bistouri argon ont tous démontré leur

www.lemanip.com
www.lemanip.com

efficacité pour diminuer le saignement peropératoire (12). L'utilisation de colle biologique, colle GRF (13), Floseal® (14), Bioglue® (15, 16) a également permis de diminuer les saignements per- et postopératoires et surtout le clampage du pédicule rénal et l'ischémie chaude rénale. Néanmoins, ces procédés sont surtout efficaces pour les tumeurs peu profondes n'atteignant pas les voies urinaires ou le sinus rénal (17). Ces artifices techniques permettent d'éviter des procédures plus complexes comme l'embolisation élective du parenchyme rénal concerné par la tumeur (18).

Ischémie chaude et clampage du pédicule rénal

La néphrectomie partielle nécessite un champ opératoire exsangue pour limiter les pertes sanguines et pour mieux visualiser les limites de résection de la tumeur. Pour cela, il est nécessaire d'une part de clamper le pédicule rénal et d'autre part de limiter la durée de clampage pour diminuer l'ischémie chaude et protéger le parenchyme rénal. Ce clampage peut être total, incluant l'artère et la veine rénale, ou partiel, ne comprenant que l'artère rénale. Il peut être réalisé par des bull-dogs, des clamps, des tourniquets ou même par voie radiologique (19-21).

L'un des inconvénients de la voie laparoscopique par rapport à la voie ouverte est la durée de clampage et donc d'ischémie chaude plus importante (22, 23). Cette durée d'ischémie chaude plus longue est provoquée par la difficulté technique de traiter la tranche de section rénale en assurant l'hémostase et les contrôles de la voie urinaire. Il est reconnu qu'il faut éviter une durée d'ischémie chaude de plus de 30 min (24), mais certaines séries rapportent des temps de clampage de plus de 30 min allant même jusqu'à 55 min, sans retentissement sur la fonction rénale postopératoire (19, 25). Cette ischémie chaude n'affecte pas la fonction rénale postopératoire si le rein controlatéral est sain (26-28). Ce clampage limite les pertes sanguines et peut être effectué à la demande en fonction du saignement per opératoire (26, 29, 30).

Lors de l'exérèse de tumeurs complexes où l'on prévoit une durée de clampage et donc d'ischémie chaude longue, pour protéger le parenchyme rénal, il peut être réalisé une hypothermie (31). Par voie laparoscopique, Gill a entouré le rein d'un sac où est déversée de la glace, permettant d'obtenir une température variant entre 5 et 19 °C et autorisant un clampage de 43,5 min (32). Janetschek propose de cathétériser par voie radiologique l'artère rénale, d'assurer son occlusion et d'y perfuser du Ringer Lactate® à 4 °C : l'hypothermie ainsi obtenue est seulement d'environ 25 °C (33), mais la durée de clampage a été de 40 min. Il faut noter qu'avec cette technique, deux complications artérielles dues au geste radiologique sont survenues. Le refroidissement rénal peut être également réalisé à l'aide d'une sonde urétérale (34).

Suture des cavités rénales

Pour les tumeurs profondes, la suture des cavités est possible par voie laparoscopique et diminue les fistules urinaires (35). Le drainage des voies urinaires par sonde urétérale semble être alors indispensable (36).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Essor de la néphrectomie partielle par voie laparoscopique

Standardisation de la technique

L'évolution de la technique de néphrectomie partielle par voie laparoscopique permet d'aboutir à une relative standardisation proche de la chirurgie ouverte (37-43) :
– contrôle du pédicule rénal ;
– dissection complète du rein ;
– exposition de la tumeur ;
– clampage du pédicule rénal complet ou pas ;
– exérèse de la tumeur au ciseau froid ;
– suture si nécessaire des cavités rénales ;
– fermeture du parenchyme rénal par des bourdonnets serrés sur des clips, un Surgicel® roulé étant placé sur la tranche de section.

Même si les technologies d'instrumentation, de colle et autres procédés ont aidé le développement de la néphrectomie partielle laparoscopique, cette technique de néphrectomie partielle est ainsi proche de la néphrectomie partielle par voie ouverte. Cette évolution est particulièrement due à l'expérience que possèdent maintenant les urologues qui pratiquent la chirurgie laparoscopique (43, 44), en particulier dans la réalisation des sutures laparoscopiques.

Indications de la néphrectomie partielle laparoscopique

La voie laparoscopique ne doit pas faire modifier les indications de la néphrectomie partielle : tumeur de moins de 4 cm de diamètre, tumeur sur rein unique restent toujours les indications de la néphrectomie partielle. Si les tumeurs exophytiques restent la meilleure des indications de la voie laparoscopique, les tumeurs intraprenchymateuses, les tumeurs hilaires, les tumeurs multiples, les tumeurs sur rein unique peuvent être également traitées par cette voie d'abord (14).

Voie trans- ou voie extrapéritonéale ?

La néphrectomie partielle peut être aussi bien pratiquée par voie trans- que par voie extrapéritonéale (45-48). La voie rétropéritonéale offre une durée opératoire plus courte, un contrôle plus rapide et plus électif du pédicule rénal, moins de perte de sang, une reprise du transit digestif plus rapide et une durée d'hospitalisation plus courte (45, 49), mais chaque voie d'abord a ses indications en fonction de la localisation de la tumeur : la voie transpéritonéale pour les tumeurs antérieures, médianes ou complexes, la voie rétropéritonéale pour les tumeurs polaire ou postérolatérale (45).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Résultats de la néphrectomie partielle laparoscopique

Les résultats tant sur le plan chirurgical que sur le plan cancérologique sont rapportés dans le tableau I où ont été référencés les résultats des séries comportant plus de 50 patients. Pour Gill, le taux de complications qui était initialement de 33 % pour les 200 premiers patients avec 1 % de conversion et 2 % de réinterventions a diminué à 16 % avec l'utilisation du Floseal®, avec un taux de complications hémorragiques passant de 12 à 3 % et de fistule urinaire de 6 à 1,5 % (14). Néanmoins, chez les mêmes auteurs, sur leurs dernières 409 néphrectomies partielles laparoscopiques, la durée opératoire était de 204 min, les pertes sanguines de 265 mL, l'ischémie chaude de 21,7 min avec 3 % de transfusions, 1,2 % de conversions. Le taux de complications intraopératoires était de 7,8 % et postopératoires de 15 %. Au point de vue oncologique, aucune récidive locale n'avait été constatée chez les 91 premiers patients avec un recul de 42 mois. Un patient a présenté des métastases (14).

Tableau I - Résultats de la néphrectomie partielle laparoscopique (séries de plus de 50 patients).

	n	Diamètre de la tumeur (cm)	Durée intervention (min)	Ischémie chaude (min)	Perte sanguine (mL)	Complications		Hospitalisation (jours)	Marges %	Progression % Recul
						Intra %	Post %			
Rassweiler 2000 (54)	53	2,3	191	–	725	8	24	5,4	11,3	0 24 mois
Jeschke 2001 (55)	51	< 2	132	0	282	10		5,5	0	0 34
Gill 2003 (22)	100	2,8	180	27,8	125	5	16	2	3	0 42,6 mois
Abukora 2005 (37)	78	2,24	216	39,2	212	10,1	15,3	–	1,2	1,2 12,2
Ng 2005 (48)	Trans : 100 Rétro : 63	3,2 2,5	208 173	31 28	221 217	3,5 3,5	22,4 3,5	2,9 2,2	2 2	0 2
Desai 2005 (46)	Trans : 50 Rétro : 52	5,3 5	207 150	– –	180 242	20 13,5		1,7 1,8	0 0	6 2 15 mois
Ramani 2005 (50)	200	2,9	199	28,7	247	2,5	27,5	–	–	–
Weld 2006 (44)	60	2,4	179	26,9	225	30		–	0	0 25 mois
Frank 2006 (7)	Cent. : 154 Péri. : 209	3 2,4	210 180	33 30	150 150	15,4 20,9	2,8 2,5		0,8 0,7	–

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Dans leur principale série de 200 patients, 33 % des patients ont présenté des complications dont 18 % étaient des complications urologiques : il y avait 9,5 % de complications hémorragiques et 4,5 % de fistule urinaire, toutes traitées par voie endo-urologique (50). Le taux de complication de la voie laparoscopique reste à ce jour élevé.

Comparaison de la voie ouverte et de la voie laparoscopique

Peu d'études ont comparé les voies ouverte et laparoscopique. Il s'agit d'études non randomisées et il est difficile d'en tirer des conclusions (22, 51-53). Pour cela, il vaut mieux utiliser les résultats des séries de néphrectomies partielles laparoscopiques et les comparer à ceux des séries de néphrectomies partielles par voie ouverte.

Néanmoins, on retrouve dans trois de ces études une durée d'ischémie chaude plus longue pour la voie laparoscopique avec des complications plus élevées même si la durée d'hospitalisation est plus courte (tableau II).

Tableau II - Comparaison de la voie ouverte et de la voie laparoscopique.

	n	Diamètre de la tumeur (cm)	Durée intervention (min)	Ischémie chaude (min)	Perte sanguine mL	Complications		Hospitalisation (en jours)	Marges positives (%)	Progression (%)
						Intra %	Post %			
Gill 2003 (22)	Ouv : 100 Lap : 100	3,3 2,8	213 180	17,5 27,8	250 125	0 5	13 16	5 2	1 3	
Beasley 2004 (53)	Ouv : 27 Lap : 22	2,9 2,4	144 210	28 41	334 250	14 11		6,4 2,9		
Permpongkosol 2006 (51)	Ouv : 58 Lap : 85	2,9 2,4	276 225	48 29,5	427 436	3,5 22,4 3,5	3,5	5,4 3,3		3,4 3,5
Crepel 2007 (52)	Ouv : 650 Lap : 91	3,4 2,7	150 163	19 35	434 361	31,7 38,5		11,2 19,1		

Futur

Le traitement de référence des tumeurs localisées au rein est chirurgical. Si la néphrectomie élargie était la technique de référence, depuis la fin du XXe siècle, la néphrectomie partielle est reconnue comme traitement des tumeurs de moins de 4 cm de diamètre et est devenue le traitement standard contre lequel doivent être comparés les autres traitements mini-invasifs. Néanmoins, la pratique de la néphrectomie

www.lemanip.com
www.lemanip.com

partielle de première intention si elle s'étend donc, n'est pas encore généralisée. La place de la néphrectomie partielle laparoscopique n'est pas encore faite et ce, d'autant plus que la chirurgie laparoscopique est encore en voie de diffusion (54, 55).

La néphrectomie partielle laparoscopique est encore du ressort de centres déjà formés à la laparoscopie et hautement spécialisés dans la chirurgie rénale, mais le développement des techniques va permettre sa plus grande diffusion.

Les premiers résultats oncologiques avec un recul de plus de 5 ans commencent à apparaître et il semble que cette technique, dans des mains entraînées, devienne plus qu'une option dans la chirurgie des petites tumeurs rénales. La néphrectomie partielle laparoscopique va probablement être pratiquée dans la majorité des tumeurs rénales de moins de 4 cm de diamètre, la chirurgie ouverte étant réservée aux tumeurs complexes nécessitant une exérèse et une reconstruction difficiles.

Références

1 Winfield HN, Donovan JF, Godet AS, C *et al.* (1993) Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease. J Endourol 7: 521-6.
2. Gill IS, D. M., Munch LC (1994) Laparoscopic retroperitoneal partial nephrectomy. J Urol 152: 1359-42
3. Guillonneau B, Abbou CC, Doublet JD *et al.* (2001) Proposal for a "European Scoring System for Laparoscopic Operations in Urology". Eur Urol 40: 2-6; discussion 7
4. McDougall EM, Elbahnasy AM, Clayman RV (1998) Laparoscopic wedge resection and partial nephrectomy--the Washington University experience and review of the literature. JSLS 2: 15-23
5. Janetschek G, Daffner P, Peschel R *et al.* (1998) Laparoscopic nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma. J Urol 159: 1152-5
6. Reisiger K, Venkatesh R, Figenshau RS *et al.* (2005) Complex laparoscopic partial nephrectomy for renal hilar tumors. Urology 65: 888-91
7. Frank I, Colombo JR Jr, Rubinstein M *et al.* (2006) Laparoscopic partial nephrectomy for centrally located renal tumors. J Urol 175: 849-52
8. Gill IS, Colombo JR Jr, Moinzadeh A *et al.* (2006) Laparoscopic partial nephrectomy in solitary kidney. J Urol 175: 454-8
9. Venkatesh R, Weld K, Ames CD *et al.* (2006) Laparoscopic partial nephrectomy for renal masses: effect of tumor location. Urology 67: 1169-74; discussion 1174
10. Matin SF, Gill IS (2001) Laparoscopic ultrasonography. J Endourol 15: 87-92
11. Fazio L.M, Downey D, Nguan CY *et al.* (2006) Intraoperative laparoscopic renal ultrasonography: use in advanced laparoscopic renal surgery. Urology 68: 723-7
12. Rubinstein M, Colombo JR, Favorito LA *et al.* (2007) Energy sources for laparoscopic partial nephrectomy: Critical appraisal. International Braz J Urol 33: 3-10.
13. Hoznek A, Salomon L, Antiphon P *et al.* (1999) Partial nephrectomy with retroperitoneal laparoscopy. J Urol 162: 1922-6
14. Aron M, Gill IS (2007) Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours part I: laparoscopic partial nephrectomy. Eur Urol 51: 337-46; discussion 46-7
15. Nadler RB, Loeb S, Rubenstein RA *et al.* (2006) Use of BioGlue in laparoscopic partial nephrectomy. Urology 68: 416-8

www.lemanip.com
www.lemanip.com

16. Wille A, Tüllmann M, Roigas J *et al.* (2006) Laparoscopic partial nephrectomy in renal cell cancer: Results and reproducibility by different surgeons in a high volume laparoscopic center. Eur Urol 49: 337-43
17. Johnston WK 3rd, Montgomery JS, Seifman BD *et al.* (2005) Fibrin glue v sutured bolster: lessons learned during 100 laparoscopic partial nephrectomies. J Urol 174: 47-52
18. Gallucci MG, Carpanese L, Papalia R (2007) Superelective embolization at first step of laparoscopic partial nephrectomy. Urology 69: 642-6
19. Matsuda T, Oguchi N, Yanishi M *et al.* (2004) Retroperitoneoscopic partial nephrectomy with transient occlusion of renal artery for treatment of small renal tumors. Urology 64: 26-30
20. Kane CJ, Mitchell JA, Meng MV *et al.* (2004) Laparoscopic partial nephrectomy with temporary arterial occlusion: description of technique and renal functional outcomes. Urology 63: 241-6
21. Rosales A, Salvador J, De Graeve N *et al.* (2005) Clamping of the renal artery in laparoscopic partial nephrectomy: an old device for a new technique. Eur Urol 47: 98-101
22. Gill IS, Matin SF, Desai MM *et al.* (2003) Comparative analysis of laparoscopic *versus* open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. J Urol 170: 64-8
23. Aron M, Gill IS (2007) Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours. Part II: probe ablative therapy. Eur Urol 51: 348-57
24. Thompson RH, Blute ML (2007) At what point does warm ischemia cause permanent renal damage during partial nephrectomy? Eur Urol (in press)
25. Bhayani S. Rha H, Pinto PA *et al.* (2004) Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. J Urol 172: 1264-6
26. Shekarriz B, Shah G, Upadhyay J (2004) Impact of temporary hilar clamping during laparoscopic partial nephrectomy on postoperative renal function: a prospective study. J Urol 172: 54-7
27. Marberger M (2007) Renal ischaemia: not a problem in laparoscopic partial nephrectomy? BJU Int 99: 3-4
28. Porpiglia F, Billia M, Musso F *et al.* (2007) Is renal warm ischemia over 30 minutes during laparoscopic partial nephrectomy possible? One-Yera results of a prospective study. Eur Urol (in press)
29. Nadu A, Laufer M, Winkler H *et al.* (2005) [The laparoscopic approach to renal tumors outcome of 121 laparoscopic radical and partial nephrectomy procedures]. Harefuah 144: 609-12, 679
30. Bollens R, Espinoza BP, De Groote A *et al.* (2007) Laparoscoic partial nephrectomy with "on-demand" clamping reduces warm ischemia time. Eur Urol (in press)
31. Ramani AP, Ryndin I, Lynch AC *et al.* (2006) Current concepts in achieving renal hypothermia during laparoscopic partial nephrectomy. BJU Int 97: 342-4
32. Gill IS, Abreu SC, Desai MM *et al.* (2003) Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. J Urol 170: 52-6
33. Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F *et al.* (2004) Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. J Urol 171: 68-71
34. Landman J, Venkatesh R, Lee D *et al.* (2003) Renal hypothermia achieved by retrograde endoscopic cold saline perfusion: technique and initial clinical application. Urology 61: 1023-5

www.lemanip.com
www.lemanip.com

35. Desai MM, Gill IS, Kaouk JH *et al.* (2003) Laparoscopic partial nephrectomy with suture repair of the pelvicaliceal system. Urology 61: 99-104
36. Bove P, Rha KH, Allaf ME *et al.* (2004) Necessity of ureteral catheter during laparoscopic partial nephrectomy. J Urol 172: 458-60
37. Abukora F, Albqami N, Leeb K *et al.* (2005) Laparoscopic nephron sparing surgery: evolution in a decade. Eur Urol 47: 488-93
38. Orvieto MA, Chien GW, Tolhurst SR *et al.* (2005) Simplifying laparoscopic partial nephrectomy: technical considerations for reproducible outcomes. Urology 66: 976-80
39. Rubinstein MC, Finelli A, Gill IS (2005) Laparoscopic partial nephrectomy for cancer: techniques and outcomes. Int Braz J Urol 31: 100-4
40. Shalhav AL, Chien GW, Mikhail AA *et al.* (2006) Minimizing knot tying during reconstructive laparoscopic urology. Urology 68: 508-13
41. Haber GP, Gill IS (2006) Laparoscopic partial nephrectomy: contemporary technique and outcomes. Eur Urol 49: 660-5
42. Heinrich E, Egner T, Noe M *et al.* (2006) Organ-preserving endoscopic kidney cancer resection. Eur Urol 50: 732-7
43. Häcker A, Albadour A, Jaujer W *et al.* (2007). Nephron-sparing surgery for renal tumours: acceleration and facilitation of the laparoscopic technique. Eur Urol 51: 358-65
44. Weld KJ, Venkatesh, Huang J (2006) Evolution of surgical technique and patient outcomes for laparoscopic partial nephrectomy. Urology 67: 502-6; discussion 506-7
45. Wright JL, Porter JR (2005) Laparoscopic partial nephrectomy: comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches. J Urol 174: 841-5
46. Desai MM, Aron M, Gill IS (2005) Laparoscopic partial nephrectomy *versus* laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. Urology 66: 23-8
47. Castellan M, GosalbezR, Carmack AJ *et al.* (2006) Transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic heminephrectomy-what approach for which patient? J Urol 176: 2636-9; discussion 2639
48. Ng CS, Gill IS, Ramani AP *et al.* (2005) Transperitoneal *versus* retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: patient selection and perioperative outcomes. J Urol 174: 846-9
49. Desai MM, Gill ISA, Ramani AP *et al.* (2005) The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. BJU Int 95: 377-83
50. Ramani AP, Desai MM, Steinberg AP *et al.* (2005) Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases. J Urol 173: 42-7
51. Permpongkosol S, Bagga HS, Romero FR *et al.* (2006) Laparoscopic *versus* open partial nephrectomy for the treatment of pathological T1N0M0 renal cell carcinoma: a 5-year survival rate. J Urol 176: 1984-8; discussion 1988-9
52. Crepel M, Bernhard JC, Bellec L *et al.* (2007) Comparison of open and laparoscopic partial nephrectomy: a French multicentre experience. Prog Urol 17: 45-9
53. Beasley K A, Al Omar M, Shaikh A *et al.* (2004) Laparoscopic *versus* open partial nephrectomy. Urology 64: 458-61
54. Rassweiler JJ, Abbou C, Janetschek G *et al.* (2000) Laparoscopic partial nephrectomy. The European experience. Urol Clin North Am 27: 721-36
55. Jeschke K, Peschel R, Wakonig J *et al.* (2001) Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors. Urology 58: 688-92

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Quelle stratégie chirurgicale dans les cancers du rein localement avancés ?

Hervé Lang, Didier Jacqmin, Catherine Roy, Frédéric Fernandez, Bernard Wagner et Pascal Mouracadé

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les indications de la chirurgie dans les stades localement avancés
- Connaître les spécificités techniques : curage ganglionnaire, chirurgie du thrombus cave
- Connaître les résultats de la chirurgie dans les stades localement avancés

Points importants

- En cas de tumeurs T3a, b, c N0M0, le traitement chirurgical doit être réalisé en intention de traitement curatif et donc assurer des limites d'exérèse saine. Actuellement, seule la chirurgie conventionnelle peut assurer cet objectif avec la sécurité requise.
- En cas d'extension tumorale à la veine cave inférieure, il conviendra de retirer le thrombus en totalité quelle que soit sa limite supérieure ou son degré d'envahissement pariétal chez les patients N0M0. La stratégie opératoire doit être établie le plus précisément possible en préopératoire et nécessite une équipe entraînée avec un plateau technique suffisant afin de pouvoir réaliser ce geste avec le maximum de sécurité.
- La surrénalectomie devrait être réalisée si la taille tumorale est supérieure à 8 cm ou si la tumeur est au contact de la surrénale. Dans les autres cas, la surrénale pourra être respectée si le scanner est normal.
- Pour les patients cN0, un curage ganglionnaire extensif n'apporte pas de bénéfice de survie à 5 ans.
- L'intérêt d'un curage ganglionnaire extensif dans le cancer du rein demeure controversé. Son intérêt pour la stadification de la maladie est reconnu, en revanche, sa valeur curatrice est largement discutée. Chez les patients N+ comme chez les patients T4, l'apparition de nouvelles substances va éventuellement préciser nos attitudes thérapeutiques si les traitements adjuvants à l'étude s'avèrent efficaces.

www.lemanip.com

Références clés

- Hallscheidt P, Fink C, Haferkamp A *et al.* (2005) Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI : prospective study with histopathological correlation. J Comput Assist Tomogr 29: 1-13
- Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC *et al.* (2005) Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? J Urol 174: 1218-21
- Parekh D, Cookson M, Chapman W *et al.* (2005) Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena cava involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcome. J Urol 173: 1897-902
- Blom J, Van Poppel H, Marechal M (1999) Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. Eur Urol 36: 570-5
- Canfield S, Kamat A, Sanchez-Ortiz R *et al.* (2006) Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. J Urol 175: 864-9

Connaître les indications de la chirurgie dans les cancers localement avancés

Le cancer du rein localement avancé regroupe l'ensemble des cancers qui sont ni localisés intracapsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M+). Le traitement de référence du cancer du rein est la chirurgie. Le but sera donc de proposer l'exérèse la plus large possible afin de retirer l'ensemble de la masse tumorale, aucun traitement complémentaire n'étant à ce jour actif sur les reliquats tumoraux. Dans ce groupe de cancers du rein localement avancés, il convient de distinguer les cas où la chirurgie est réalisée en intention de traitement curatif, des cas où cette notion est plus aléatoire, voire impossible. Schématiquement, la frontière semble être représentée par le fascia de Gérota, plan de clivage essentiel de la néphrectomie totale élargie. Nous distinguons donc les tumeurs n'ayant pas franchi cette barrière et devant être retirées en totalité si l'exérèse est conduite de manière satisfaisante selon les principes oncologiques de la néphrectomie totale élargie (pT3a, b, c N0, M0) des tumeurs ayant dépassé ce fascia et dont l'exérèse sera fonction de critères peropératoires plus aléatoires sur l'extension de l'exérèse (pT4, pN+).

Indications T3a, b et c N0, M0

L'objectif est de réaliser l'exérèse complète de la tumeur en l'absence de contre-indication chirurgicale. Pour la prise en charge thérapeutique de ces lésions, il convient de distinguer les extensions minimes, périrénales ou veineuses, des envahissements massifs. Cette distinction semble s'imposer avec l'essor de la préservation néphronique

www.lemanip.com
www.lemanip.com

et de la chirurgie mini-invasive. En effet, en cas d'extension minime se pose le risque de sous-évaluation préopératoire et donc d'erreurs d'indications potentielles. À l'inverse, en fonction du degré de l'envahissement périrénal et surtout veineux à la veine cave inférieure, il conviendra d'adapter la tactique opératoire. Quelle que soit la situation, on perçoit l'importance de la pertinence du bilan d'imagerie dans la prise de décision thérapeutique.

Prise en charge des cancers localement avancés minimes initialement méconnus

Ce problème est inhérent aux limites de discriminations du bilan d'imagerie préopératoire et donc aux problèmes de sous-stadifications qui sont liés. La classification TNM 2002 considère maintenant que le pT3b inclut les thrombi veineux des branches de division de la veine rénale dès lors qu'elles présentent une média.

État actuel sur la précision du bilan d'imagerie dans la distinction entre cancer localisé et localement avancé

Malgré les performances actuelles des appareils d'échographie, cette modalité n'est pas utilisée en règle pour guider la décision chirurgicale, bien que ses performances aient été démontrées pour certains stades tumoraux. Elle a l'inconvénient majeur d'être dépendante du morphotype du patient et surtout de n'apporter qu'une évaluation incomplète sur le stade tumoral clinique. De ce fait, le recours à la TDM et/ou à l'IRM est toujours nécessaire (1, 2). En TDM, la présence de spicules ou d'une modification de la densité de la graisse périrénale au contact de la tumeur est un signe évoquant un stade T3a minime. Mais cet élément sémiologique est peu spécifique car il est présent dans 50% des stades T2 et il existe autant de faux négatifs dus à l'envahissement microscopique de la graisse (3). Ces mêmes anomalies traduisent une zone d'œdème par une stase veineuse ou par compression locale, ou un processus inflammatoire réactionnel dans la graisse au contact de la tumeur. La distinction entre un stade T2 et T3a minime n'est donc pas fiable en TDM. L'IRM permet la visualisation quasi constante sur les séquences pondérées en T2 de la pseudocapsule fibreuse péritumorale sous forme d'un anneau régulier en hyposignal circonscrivant le processus tumoral dans son ensemble (4). L'intégrité de cet anneau traduit un stade T2 et son interruption segmentaire ou sa disparition un stade T3a. Ce signe est sensible (90%) et très spécifique (97%) pour distinguer un stade T2 d'un stade T3a minime (5) (fig. 1). Un stade T3b minime au niveau du sinus n'est pas un diagnostic d'imagerie de routine. L'échographie peropératoire a été proposée pour cette recherche (2). La TDM hélicoïdale permet des reconstructions volumiques multiplanaires qui démontrent parfaitement les variantes anatomiques vasculaires, ainsi que la topographie du processus tumoral au sein du parenchyme et ces rapports avec les voies excrétrices (2) (fig. 2).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

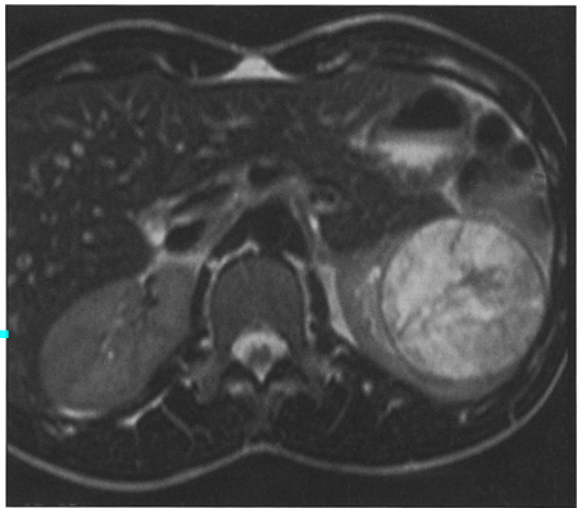


Fig. 1 - IRM - séquence T2. Tumeur du rein G. stade T2. La capsule péritumorale fibreuse en hyposignal entoure complètement la tumeur.

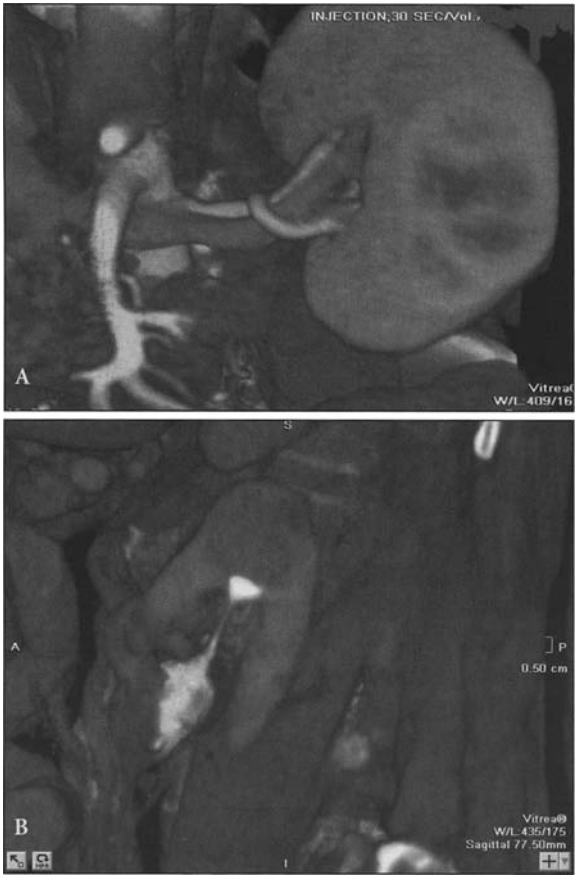


Fig. 2 - TDM. Reconstructions volumiques. A. Petite tumeur du pôle supérieur du rein G. Vue interne. La tumeur repose sur le fond du calice supérieur. B. Petite tumeur de la face antérieure du rein gauche. Vue antérieure oblique. Division précoce de l'artère rénale et croisement avec la veine rénale.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Chirurgie conservatrice élective

Elle ne présente *a priori* un risque d'indication que pour les tumeurs facilement accessibles à une chirurgie conservatrice et donc pour des tumeurs exorénales avec extension à la graisse périrénale minime. La bonne pratique consiste à retirer le manchon de graisse en regard de la lésion tumorale permettant alors de redresser le diagnostic par l'examen anatomopathologie définitif. L'examen extemporané, quand il est réalisé, permet de s'assurer prioritairement de la qualité de la résection sur le versant parenchymateux. Cette potentialité doit nous rendre précautionneux vis-à-vis de la diffusion, d'une part, de la laparoscopie pour la chirurgie conservatrice avec le risque de dissémination lorsque le rein est dégraissé pour visualiser la zone de résection capsulaire et, d'autre part, des traitements *in situ* en l'absence de confirmation anatomopathologie sur le caractère complet du traitement réalisé. Le taux de pT3a pour les tumeurs < 4 cm est de 2,2 %, dans une série récente analysant 2 165 patients (6). Ce risque potentiellement faible pour les tumeurs < 4 cm, standard actuel de la chirurgie conservatrice élective, pourrait s'accroître avec l'extension de ces indications pour des tumeurs de plus gros volumes. En effet, le risque de franchissement capsulaire augmente avec la taille tumorale et représente 6,5 et 16,3 % des tumeurs comprises entre 4 et 7 cm et des tumeurs > 7 cm respectivement (6). Dans une série de 327 patients, présentant un carcinome rénal et opérés par néphrectomie partielle, les incidences de récidive locale et de dissémination métastatique variaient en fonction du stade pathologique initial : 0 et 4,4 % pour les pT1N0M0, 2 et 5,3 % pour les pT2N0M0, 8,2 et 11,5 % pour les pT3aN0M0 et 10,6 et 14,9 % pour les pT3bN0M0 (TNM 1997 : T1 ≤ 2,5 cm). Le pic de récidive locale était de 6 à 24 mois dans les pT3 et de plus de 48 mois pour les pT2. Les auteurs suggèrent donc une surveillance renforcée en cas de pT3 avec une radiographie du thorax (voire un scanner thoracique) et un scanner abdominal tous les 6 mois pendant 3 ans notamment (7).

Laparoscopie

Les indications de néphrectomie totale élargie par laparoscopie en 2007 qui semblent retenues par la plupart des auteurs sont les cancers du rein localisé non accessibles à une chirurgie partielle. La limite de taille et de localisation en fonction du risque d'effraction tumorale semble plus floue pour le moment et probablement en rapport avec l'expérience de chacun (8). Une étude, évaluant l'intérêt de l'examen anatomopathologique sur spécimen retiré en monobloc après néphrectomie totale laparoscopique, retrouve un taux de sous-stadifications global de 21,9 %. Dans cette étude portant sur 137 patients cT1-2, l'examen anatomopathologie retrouve 23 pT3a et 5 pT3b. Ainsi, 13 cT1 et 15 cT2 étaient des pT3 (9). Par ailleurs, deux études seulement comparent la néphrectomie totale élargie laparoscopique (64 et 67 patients) et par voie ouverte (69 et 54 patients) avec une médiane de suivi de plus de 50 mois dans chaque bras (10, 11). Il s'agit de patients cT1 et cT2. À 5 ans, et à 10 ans pour la deuxième étude, les survies sans récidive, survies spécifiques et survies actuarielles sont équivalentes dans les deux groupes. Même s'il y a 8 pT3a et 5 pT3b dans le groupe laparoscopique

www.lemanip.com
www.lemanip.com

et aucun pT3 dans le groupe chirurgie ouverte dans la série de Permpongkosol *et al.*, les tailles tumorales sont plus petites dans les groupes laparoscopiques (4,3 et 5,1 cm) que dans les groupes chirurgies ouvertes (6,2 et 5,4 cm) (10, 11). L'accumulation des résultats favorables pour les patients cT1-2 dans lesquels se situent des pT3 limités ne peut en aucun cas justifier d'un point de vue oncologique la diffusion de cette voie d'abord pour les patients cT3. En outre, afin d'évaluer au mieux les résultats carcinologiques, il semble nécessaire de réaliser les analyses en fonction du stade pathologique et non en fonction du stade clinique comme cela est fait très souvent. L'utilisation du « morcellateur » devrait donc être rediscutée ; Chan *et al.* retrouvent 1 pT3a et 1 pT3b pour 38 pT1-2 dans le groupe avec utilisation du morcellateur contre 7 pT3a et 4 pT3b pour 16 pT1-2 dans le groupe retiré en monobloc intact (12). Enfin, sur quatre récidives sur orifices de trocart après néphrectomie laparoscopique pour carcinome rénal retrouvées dans la littérature, deux le sont pour des pT3 (13, 14). Cependant, certains préconisent d'étendre la voie d'abord laparoscopique aux stades cliniques T3a et T3b du moment où l'exérèse peut être réalisée en marge saine selon les principes de la néphrectomie totale élargie (12). Cela ne peut constituer une recommandation à généraliser pour le moment, les indications devant être posées au cas par cas dans des centres de référence permettant une analyse des résultats oncologiques.

Prise en charge des cancers localement avancés initialement connus

Bilan d'imagerie pour détermination de l'indication opératoire

En TDM, la présence de nodules dans la graisse périrénale au contact ou à proximité de la tumeur est un signe très spécifique de stade T3a, mais de faible sensibilité (46 %) (3).

Pour l'envahissement veineux, les trois modalités d'imagerie sont proposées. La sensibilité de l'échographie pour la détection du thrombus tumoral est bonne entre 89 et 100 %, mais dépend du niveau du thrombus (15). L'échographie apprécie parfaitement l'envahissement de la veine rénale en particulier à droite. Si le thrombus reste en sous-hépatique, la sensibilité pour affirmer l'extension cave est plus faible de 66 %. En revanche, en cas d'extension rétrohépatique, la sensibilité de l'échographie avoisine 100 %. Elle permet d'évaluer le pôle supérieur du thrombus et ses relations, notamment avec les vaisseaux sus-hépatiques et l'oreillette droite. Le diagnostic différentiel avec une veine comprimée par des adénopathies est possible avec des manœuvres dynamiques, respiratoires ou positionnelles. La mobilité du thrombus dans la veine cave inférieure peut également être appréciée (fig. 3). Il est impossible d'affirmer ou d'éliminer formellement un envahissement pariétal. Le segment sous-rénal de la veine cave inférieure est moins bien évalué. Le diagnostic différentiel entre thrombus tumoral et caillot cruorique est possible en échographie avec doppler. La sensibilité de la TDM pour détecter un thrombus est moindre, variant de 64 à 95 % (15). Elle ne permet pas de faire le diagnostic différentiel avec une veine comprimée

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Gratuittement

www.lemanip.com

Radiologie et imagerie medicale

Livres,memoires,rapport de stage,courses,radiologie conventionnelle,Scanner,TDM,IRM,Scintigraphie, Medecine nucleaire,Radiotherapie,Radiologie Interventionnelle,Oncologie,Clichees,Cas interpretes,exposes,medecine

https://www.lemanip.com/

www.lemanip.com

Fig. 3 - Échographie. Coupe sagittale. Thrombus cave rétro-hépatique constitué de plusieurs nodules mobiles à environ 1 cm en dessous de l'abouchement des veines sus-hépatiques.

par des adénopathies ou par la masse tumorale. Le signe le plus spécifique de thrombus est la présence d'une lacune dans la lumière vasculaire associée à un changement brusque de calibre de la veine cave. La circulation collatérale est bien appréciée. L'élargissement isolé de la veine rénale est un signe insuffisant car il peut être secondaire à une augmentation du flux par l'hypervascularisation tumorale. La TDM permet de différencier la nature tumorale ou cruorique du thrombus ; une prise de contraste hétérogène indiquant la vascularisation tumorale. Enfin, les artefacts de flux du sang circulant non encore opacifiés par le produit de contraste peuvent être à l'origine de faux positifs pour le diagnostic de thrombus tumoral ou cruorique. L'IRM est encore considérée comme étant supérieure pour la mise en évidence d'un thrombus dans la veine rénale ou dans la veine cave inférieure grâce à l'évaluation multiplans. Son efficacité est voisine de 90 % et sa sensibilité de 100 % pour le diagnostic d'une extension cave (16). L'extrémité supérieure du thrombus est mieux évaluée par l'IRM, de même que la différence entre thrombus tumoral et cruorique avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 94 % (17). L'importance d'une circulation collatérale est également mieux appréciée. Le diagnostic d'envahissement de la paroi de la veine cave inférieure est possible en IRM (3). L'IRM demeure donc, classiquement, la technique de référence pour détecter les stades T3b et c. Cependant, les scanners hélicoïdaux de dernière génération, avec leurs reconstructions volumiques, améliorent considérablement les performances de cette méthode d'imagerie, bien qu'il persiste l'inconvénient

www.lemanip.com
www.lemanip.com

d'une mauvaise délimitation du pôle supérieur du thrombus dans certains cas en raison des artefacts de flux dans la veine cave inférieure (figs. 4 et 5).

Néphrectomie totale élargie par chirurgie ouverte

En 2007, il s'agit du traitement de référence. L'objectif prioritaire est de réaliser l'exérèse tumorale la plus large possible afin de réduire au maximum le risque de marge positive. En effet, l'envahissement de la graisse périrénale est présent dans 25 % des carcinomes rénaux. Il est impossible de transiger sur ce principe en fonction de la différence significative de pronostic en cas de reliquat tumoral et l'absence, alors, de traitement efficace. Plusieurs arguments permettent de remettre en cause le dogme de la surrénalectomie de principe au cours de la néphrectomie totale élargie : la faible incidence globale de l'atteinte surrénalienne dans les séries de néphrectomies totales élargies, avec des taux de 2 à 6 % environ, et des facteurs prédictifs d'atteinte surrénalienne comme la taille tumorale > 6 cm ou la localisation tumorale au pôle supérieur du rein (18-20). De manière empirique, ces éléments ont été confortés par l'accumulation des résultats des séries de néphrectomies partielles qui n'ont pas mis

Fig. 4 - TDM. Reconstruction volumique. Vue antérieure. Volumineuse tumeur du pôle supérieur du rein droit avec atteinte surrénalienne sans extension veineuse majeure et hypertrophie de la veine rénale et de la veine surrénalienne par hyperdébit.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

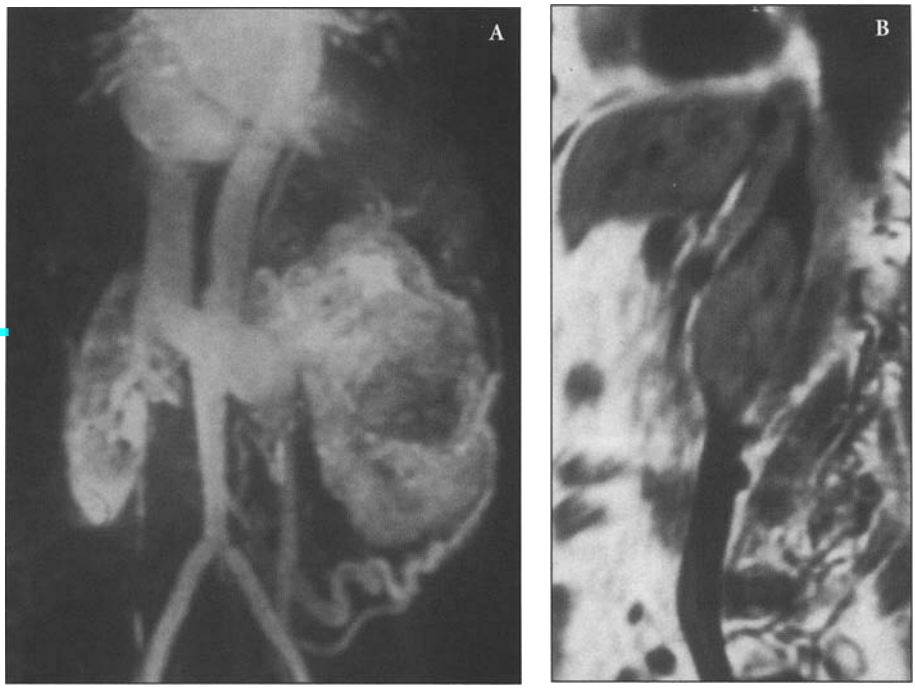


Fig. 5 - IRM. Thrombus veineux. A. Projection MIP avec temps vasculaire. Vue oblique. Volumineuse tumeur du rein G avec thrombus dans la portion initiale de la veine rénale et veine cave inférieure libre. La circulation collatérale est bien visualisée. B. Coupe sagittale. Séquence T1. Thrombus cave sous-hépatique.

en évidence un taux significativement élevé de réinterventions pour une récidive surrénalienne homolatérale. *A contrario*, des patients ont été rendus insuffisants surrénaliens possiblement par excès après réalisation d'une surrénalectomie controlatérale pour récidive tumorale dans les suites d'une néphrectomie totale élargie avec surrénale saine. Une opothérapie substitutive est alors nécessaire, pouvant entraîner des difficultés à l'introduction d'un éventuel traitement complémentaire comme l'immunothérapie (8). Dans ces conditions, comme il est préconisé avec un niveau de preuve IV-1 dans les recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie de 2004 (21), la surrénalectomie devrait être réalisée si la taille tumorale est > 8 cm ou si la tumeur est au contact de la surrénale. Dans les autres cas, la surrénale pourra être respectée si le scanner est normal. En effet, le scanner est très performant dans la détection d'une éventuelle atteinte surrénalienne, Tsui *et al.* retrouvant, dans une série de 511 patients, une sensibilité de 89,7 % et une spécificité de 99,6 % (19).

Chirurgie conservatrice de nécessité

Elle ne pourra se discuter qu'en cas d'indication de nécessité « absolue » : insuffisance rénale majeure, rein unique, cancer du rein localement avancé bilatéral. Il sera impé-

www.lemanip.com
www.lemanip.com

ratif de discuter cette indication par rapport à une néphrectomie totale élargie suivie de dialyse. Il convient donc de décider d'une survie réduite potentielle soit liée à un risque carcinologique, certes plus important en cas de chirurgie conservatrice dans ces cas, soit liée à la dialyse chronique (8). Les critères à prendre en compte seront fonction de la tumeur (taille, importance du thrombus veineux, de l'envahissement périrénal ou de la graisse hilaire, voire des cavités rénales) et du patient (âge, état général, connaissance du risque de récidive d'une part et de l'acceptation de la dialyse et du délai requis avant la possible transplantation d'autre part). Ce type de chirurgie nécessitant une dissection fine intrarénale, gage d'exérèse complète de la tumeur et de limitation du saignement per- et postopératoire ou de fistule urinaire, peut imposer le recours à la maîtrise de technique particulière soit *in situ* par perfusion froide, soit *ex vivo*.

Dans les cas d'extension massive

Le traitement chirurgical doit être réalisé en intention de traitement curatif chez un patient N0M0 et donc assurer des limites d'exérèse saine. Actuellement, seule la chirurgie conventionnelle peut assurer cet objectif avec la sécurité requise. En cas d'extension massive à la graisse périrénale, le but sera de respecter au maximum le fascia de Gérota, gage d'exérèse complète. De même, en cas d'extension du thrombus tumoral à la veine cave inférieure (4 à 10 % des carcinomes rénaux), il conviendra de le retirer en totalité quelle que soit sa limite supérieure, ce qui permettra chez les patients N0M0 d'être curatif dans environ 45 à 70 % (22). Dans certains cas, il pourra être nécessaire de compléter le geste par une résection de la paroi de la veine cave si celle-ci est envahie afin d'atteindre des limites d'exérèse en tissu sain, ce qui semble un facteur d'amélioration de la survie (23). On perçoit donc tout l'intérêt du bilan d'imagerie préopératoire pour déterminer la tactique chirurgicale : respect du fascia de Gérota ou atteinte d'organes par continuité, extension du thrombus tumoral à la veine cave inférieure, limite supérieure de thrombus, extension aux veines sus-hépatiques, envahissement de la paroi de la veine cave, présence d'un thrombus cruorique associé et limites respectives de chacun. Plus ces éléments auront été déterminés avec précision plus l'intervention sera réalisée en sécurité, dans un centre adapté, en limitant le risque de découvertes peropératoires.

Indication T4

Le diagnostic de stade clinique T4 est difficile en imagerie. La perte d'un plan graisseux ou des irrégularités de contour entre la tumeur et la structure de voisinage augmentent le risque d'envahissement par continuité, mais il peut s'agir de faux positifs dans 15 % des cas. Les reconstructions volumiques avec de multiples orientations possibles sur les scanners de dernière génération mettent mieux en évidence les rapports avec les organes de voisinage. Devant une grosse tumeur en contact étroit

www.lemanip.com
www.lemanip.com

avec la paroi en TDM, il est essentiel de réaliser une IRM lombaire pour éliminer ou préciser une extension musculaire et/ou osseuse, ainsi que le degré d'infiltration.

La survenue d'un cancer T4 est relativement rare. La survie à ce stade est inférieure à 5 % à 5 ans dans la plupart des séries. Ces lésions sont souvent qualifiées d'inextirpables ou d'incurables, le plus souvent en raison du mauvais état général des patients qui ne sont pas aptes à pouvoir être opérés. Dans notre série de 811 patients, nous retrouvons 27 cas, soit 3,3 % de pT4, la majorité d'entre eux présentant une maladie métastatique. Dans la série du M.D. Anderson, les auteurs retrouvent 30 patients avec des tumeurs classées cT4NxM0 sur une série globale de 3 470 patients opérés de 1990 à 2006. Après l'intervention, seulement 12 patients présentent effectivement un envahissement des organes avoisinants, 18 ont donc été surévalués par le bilan d'imagerie: 2 pT2 et 16 pT3, tous avec des marges chirurgicales négatives (24). Dans cette série, un seul organe est enlevé en plus du rein chez 22 patients (73,4 %), deux organes chez quatre patients (13,3 %), trois organes chez 3 patients (10 %) et quatre organes chez 1 patient (1 %). Les organes les plus fréquemment envahis sont le côlon, le pancréas et le diaphragme chez 5, 3 et 3 patients respectivement. Un envahissement de la rate, du foie ou du mésentère est retrouvé chez 2 patients. Aucun décès dans les 30 jours postopératoires n'a été observé. Dix de ces 12 patients (83,3 %) ont récidivé avec une médiane de survenue de 2,3 mois. La durée de suivi de l'ensemble de ces 12 patients est de 31 mois. Cinq de ces 12 patients étaient encore vivants lors de l'analyse de la série (24). On voit donc que même chez les patients M0 avec des marges chirurgicales négatives, la survie est particulièrement courte, ce qui peut rendre discutable l'indication opératoire. Toutefois, l'apparition de nouvelles substances pour le traitement du cancer du rein va vraisemblablement inciter à proposer plus volontiers à ces patients un traitement chirurgical. Celui-ci devrait alors être associé à un traitement adjuvant par les inhibiteurs de la tyrosine kinase comme cela est proposé dans des essais prospectifs randomisés en cours.

Indication N+

La TDM et l'IRM ont des performances équivalentes pour le diagnostic d'adénopathies métastatiques. Le seul critère est la taille. Un plus petit diamètre transversal, supérieur ou égal à 1 cm, fait suspecter une extension métastatique. Cet élément sémiologique est associé à 40 % de faux négatifs, une augmentation de taille minime étant le plus souvent uniquement inflammatoire. La présence d'une nécrose ganglionnaire avec une thrombose veineuse est un élément très spécifique d'extension tumorale, mais il n'est présent que dans les grosses masses. En cas de volumineuse tumeur, la distinction entre des adénopathies et la tumeur peut être difficile. L'IRM est supérieure à la TDM pour distinguer des vaisseaux tortueux d'une circulation lymphatique collatérale.

L'intérêt d'un curage ganglionnaire extensif dans le cancer du rein demeure controversé. Son intérêt pour la stadification de la maladie est reconnu, en revanche, la valeur curatrice de ce curage est largement discutée. Il est rare que ces envahissements ganglionnaires soient isolés (moins de 10 %). Une analyse du NSEER, de 1983 à 1998, retrouve environ 45 à 50 % de cancers localisés, 20 % de cancers localement

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Gratuittement

www.lemanip.com

Radiologie et imagerie medicale

Livres,memoires,rapport de stage,courses,radiologie conventionnelle,Scanner,TDM,IRM,Scintigraphie, Medecine nucleaire,Radiotherapie,Radiologie Interventionnelle,Oncologie,Clichees,Cas interpretes,exposes,medecine

https://www.lemanip.com/

www.lemanip.com

avancés et 23 % de patients métastatiques, 7 % des patients étant non évalués pour le stade (25). Dans cette étude, la survie spécifique est nettement meilleure chez les patients, avec des ganglions négatifs uniquement chez ceux ayant une atteinte ganglionnaire (75 *versus* 41,6 % ; $p < 0{,}0001$). Les auteurs n'ont pas trouvé de relation significative entre le nombre de ganglions étudiés et la survie spécifique, mais il existe une corrélation entre le nombre de ganglions positifs et la survie. La conclusion de cette étude est que la pratique d'une lymphadénectomie plus étendue n'augmente pas significativement la probabilité de survie spécifique chez les patients ayant eu une néphrectomie totale élargie. Cela doit toutefois être nuancé du fait de la très grande variabilité de l'étendue du curage pratiqué par les différents opérateurs. En outre, les progrès de l'imagerie font qu'il est très rare de retrouver des ganglions envahis non suspectés au bilan d'extension, cela survenant dans environ 1 % des cas. L'autre conclusion est que la survie des patients N+, M+ est significativement moins bonne (21 %) que celle des patients N0, M+ (39 % ; $p < 0{,}0001$) (25).

Chez les patients N+ comme chez les patients T4, l'apparition de nouvelles substances va éventuellement modifier nos attitudes thérapeutiques si les traitements adjuvants à l'étude s'avèrent efficaces.

Connaître les spécificités techniques : chirurgie du thrombus cave, curage ganglionnaire

Thrombus veine cave

La stratégie chirurgicale lors d'un envahissement veineux cave dépend en premier lieu du niveau du thrombus en tenant compte de ses rapports avec le foie, l'abouchement des veines sus-hépatiques, le diaphragme et enfin l'oreillette droite. La classification TNM-UICC 2002 distingue les thrombus caves sous-diaphragmatiques, inclus dans les stades pT3b, et les thrombus sus-diaphragmatiques, pT3c. Pour la détermination de la tactique opératoire et des éventuelles difficultés peropératoires, on distingue, d'après la classification de Kearney, trois degrés d'envahissement de la veine cave inférieure : sous-hépatique, rétro-hépatique et sus-diaphragmatique. Cependant, cette classification doit être précisée, notamment en ce qui concerne le rapport du thrombus avec les veines sus-hépatiques. Les autres principaux paramètres à prendre en considération dans la stratégie opératoire sont l'envahissement pariétal cave, l'existence d'une extension d'amont (thrombus cruorique ou tumoral) et l'importance d'une circulation collatérale. L'objectif est le contrôle premier de la veine cave, sans mobilisation du thrombus, puis l'extraction complète de celui-ci. Les principales complications à éviter sont la fragmentation du thrombus avec émission d'emboles dans la petite circulation et les répercussions hémodynamiques dues au clampage ou à des pertes sanguines massives. Les principaux moyens techniques à notre disposition, selon le type du thrombus, mais aussi selon les écoles, sont le contrôle de la veine cave inférieure et l'exclusion temporaire du segment intéressé par des clampages successifs, l'utilisation d'une circulation extracorporelle et la technique du « *flush* ».

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Particularités hémodynamiques. Collatéralité

Le retour veineux cave inférieur est la résultante de trois flux équivalents : sous-rénal, rénal et des veines sus-hépatiques. Ainsi, le clampage de la veine cave inférieure sous-rénale est bien toléré. Le clampage de la veine cave inférieure en sus-rénale, mais sous-hépatique est variable, mais souvent bien supporté. En revanche, le clampage de la veine cave inférieure au-dessus des veines sus-hépatiques est mal toléré et peut provoquer un désamorçage rapide de la pompe cardiaque. En effet, dans ce cas, le débit cardiaque diminue de 50 % et la pression artérielle moyenne de 20 %. Cela est à moduler en fonction de l'existence ou non d'une collatéralité.

En présence d'un thrombus cave obstruant complètement la lumière, la collatéralité veineuse se développe en moins de 1 mois par les veines lombaires, rachidiennes et le système azygo-lombaire. Les possibilités de circulation collatérale sont plus importantes à gauche. Dans ces conditions, en cas de tumeur du rein droit avec un thrombus obstructif et un envahissement pariétal cave nécessitant une résection segmentaire, la reconstruction n'est pas indispensable si la circulation collatérale est suffisante. La veine rénale gauche peut alors être liée à son extrémité distale. En outre, s'il existe une thrombose cruorique au-dessous des veines rénales, il est possible de lier la veine cave en sous-rénal, limitant par là même le risque d'emboles cruoriques (26, 27).

Voie d'abord

Il y a plusieurs possibilités dictées par le niveau du thrombus, les habitudes de l'opérateur, mais aussi par la nécessité ou non d'un abord thoracique. On distingue essentiellement l'incision médiane, sous-costale ou en chevron, éventuellement prolongée par une incision médiane jusqu'à la xiphoïde (« Mercedes ») ou par une thoracotomie (sternotomie ou incision parasternale) et la thoraco-phréno-laparotomie. Notre préférence va à l'incision en « Mercedes ». Ce type de chirurgie nécessite une parfaite exposition, en utilisant si possible des écarteurs autostatiques, permettant une liberté de mouvement de l'opérateur et des assistants. Un décollement colique droit prolongé à la racine du mésentère puis au bloc duodéno-pancréatique permet un abord satisfaisant des gros vaisseaux rétro-péritonéaux.

Bourgeon ne dépassant pas le bord inférieur du foie

Il faut individualiser la veine cave au niveau du carrefour rénocave et contrôler l'artère rénale homolatérale. Le niveau d'amont et d'aval du thrombus est vérifié, sans le mobiliser. La veine cave d'amont est mise sur lacs, en prenant garde aux veines lombaires, puis la veine rénale controlatérale et enfin la veine cave en aval du thrombus, en prenant garde aux veines surrénaliennes et aux veines sus-hépatiques accessoires. On termine en général par la veine rénale d'où est issu le thrombus. Le contrôle de l'aorte est possible, mais n'est pas obligatoire. Avant le clampage, les anesthésistes doivent assurer une volémie et une pression veineuse centrale suffisante en

www.lemanip.com
www.lemanip.com

prévision des perturbations hémodynamiques survenant lors des clampages. Dans ce cas, les répercutions hémodynamiques sont faibles, mais le clampage ne doit pas dépasser 20 minutes. On réalise alors un clampage, en commençant par la veine cave en amont du bourgeon, la veine rénale controlatérale puis la veine cave en aval du thrombus. Une cavotomie longitudinale est pratiquée et une énucléation du thrombus est réalisée, grâce au dissecteur puis au doigt, en évitant de le fragmenter. Si le bourgeon est libre dans la lumière, il sera sectionné au niveau de l'abouchement de la veine rénale et l'extrémité restante sera refoulée en amont, permettant une ligature de la veine rénale en aval, en zone saine. En revanche, si le bourgeon apparaît adhérent à son abouchement dans la veine cave inférieure, il sera nécessaire de compléter par une résection cave latérale par la mise en place d'un clan de Statinski d'emblée ou secondairement au moment de la néphrectomie. La cavotomie est refermée par un surjet de fil monobrin non résorbable. On déclampe alors momentanément la veine rénale controlatérale avant le serrage du nœud pour prévenir le risque d'embolie gazeuse. Le déclampage se fait alors dans l'ordre inverse du clampage, c'est-à-dire veine cave sus-rénale, veine rénale controlatérale puis veine cave sous-rénale (27).

Bourgeon rétro-hépatique, sous-diaphragmatique

Dans le cas où le bourgeon remonte au-dessus du bord inférieur du foie, mais reste en dessous des veines sus-hépatiques, il est possible de contrôler la veine cave inférieure au-dessous des veines sus-hépatiques, mais en disséquant de façon prudente les veines hépatiques accessoires. Dans ce cas, le principe est le même que précédemment: contrôle de la veine cave inférieure en dessous et au-dessus du bourgeon.

Si le bourgeon atteint ou dépasse les veines sus-hépatiques il y a plusieurs possibilités. La première est le contrôle de la veine cave inférieure au-dessus des veines sus-hépatiques. Il faut sectionner le ligament falciforme et triangulaire afin de pouvoir mobiliser le foie vers la gauche. La veine cave rétro-hépatique et les veines sus-hépatiques sont alors exposées, en prenant garde aux veines diaphragmatiques inférieures (28). Un clamp est mis en place sur la veine cave en inter-hépato-diaphragmatique. On peut aussi contrôler la veine cave en sus-diaphragmatique et sous-péricardique ou en intrapéricardique, par voie abdominale, après avoir incisé le diaphragme. Il est préférable que le clampage soit couplé à un camplage du pédicule hépatique (manœuvre de Pringel). La cavotomie peut alors être réalisée, en sachant que les répercussions hémodynamiques du clampage peuvent être sévères et il faut prévoir la possibilité de contrôler l'aorte et/ou de mettre en place une circulation extracorporelle. Une autre possibilité est la technique du «*flush*» qui ne nécessite pas obligatoirement le contrôle de la veine cave sus-hépatique. Cette technique peut être proposée dès que le bourgeon devient rétro-hépatique. Les lacs sont positionnés comme précédemment décrits dans le cas des bourgeons sous-hépatiques. Une hyperpression veineuse est induite grâce à l'utilisation de substances colloïdes permettant d'atteindre une pression veineuse centrale de 15 mmHg. Le clampage de la veine cave inférieure sous-rénale, puis de veine rénale controlatérale est réalisé. La cavotomie

www.lemanip.com
www.lemanip.com

longitudinale est effectuée, en prenant garde à ne pas dépasser le lacs positionné autour du segment sus-rénal de la veine cave inférieure. L'hyperpression dans la petite circulation provoque alors une inversion du flux et un reflux du bourgeon vers l'incision, facilitant son expulsion après libération des adhérences au dissecteur. Le bourgeon retiré, le lacs mis en attente au niveau de la veine cave inférieure sus-rénale est serré, permettant de refermer la cavotomie comme cela a déjà été exposé (27).

Bourgeon sus-hépatique et sus-diaphragmatique

Il est possible également d'utiliser la technique du « *flush* ». Les avantages sont l'absence des problèmes inhérents à la circulation extracorporelle (refroidissement, ischémie cérébrale, risque théorique de dissémination, anticoagulation) et les risques d'un contrôle de la veine cave en inter-hépato-diaphragmatique. Cependant, les limites de cette technique sont les adhérences du bourgeon à la paroi veineuse, l'envahissement des veines sus-hépatiques (28) et un bourgeon en forme de « bouchon de champagne » dans l'oreillette. Il faut noter que le bourgeon adhère rarement à la paroi veineuse, hormis au niveau de l'ostium de la veine rénale.

L'autre possibilité est l'utilisation d'une circulation extracorporelle. Ce geste sera effectué au bloc de chirurgie cardiaque à deux équipes : urologique et cardiovasculaire. Novick *et al.* décrivent une incision bi-sous-costale complétée par une sternotomie. Le premier temps consiste à libérer totalement le rein en ne préservant que la veine rénale avant de débuter l'anticoagulation. C'est à ce stade qu'il existe un risque de mobilisation du bourgeon et donc d'embolie pulmonaire. Le péricarde est ensuite ouvert, l'aorte ascendante, la veine cave supérieure et la veine fémorale commune droite sont canulées. La circulation extracorporelle est alors mise en place. Dès lors, la portion sous-rénale de la veine cave inférieure et l'aorte sont clampées. L'arrêt cardiocirculatoire est obtenu par perfusion d'une solution froide cardioplégique. Une incision est effectuée dans l'atrium droit permettant de visualiser le thrombus. La veine cave inférieure est ouverte au niveau de l'ostium de la veine rénale puis le thrombus est retiré (l'extraction peut être facilitée par une sonde de Foley ou de Fogarty). L'atrium et la cavotomie sont refermés puis la circulation est rétablie. À noter que pendant la circulation extracorporelle, une anticoagulation efficace est réalisée, ce qui nécessite une très bonne hémostase abdominale préalable (29). En 1988, Marshall préconise un *by-pass* cardio-pulmonaire avec hypothermie, arrêt cardiaque et absence de réinjection sanguine (en raison du risque théorique de dissémination) lorsque le bourgeon dépasse les veines sus-hépatiques (30).

Envahissement pariétal

Dans les cas les moins complexes, on peut effectuer une résection partielle suivie d'une réparation par suture ou par un patch veineux, en respectant une surface suffisante (au moins la moitié de la circonférence de la veine cave). Dans les cas plus complexes, il peut être nécessaire d'effectuer une cavectomie segmentaire, voire une

www.lemanip.com
www.lemanip.com

résection du carrefour rénocave. Comme nous l'avons déjà évoqué, en cas de néphrectomie droite, la reconstruction n'est pas indispensable si la collatéralité est suffisante. En revanche, en cas de néphrectomie gauche, la réparation cave est impérative : anastomose réno-cave terminoterminale directe ou en utilisant un greffon veineux ou un élément prothétique (26).

La stratégie opératoire des cancers du rein avec extension à la veine cave inférieure doit être établie le plus précisément possible en préopératoire, permettant d'intégrer tous les paramètres spécifiques à cette chirurgie. Quelle que soit l'option retenue, elle nécessite une équipe entraînée avec un plateau technique suffisant afin de pouvoir réaliser ce geste avec le maximum de sécurité.

Lymphadénectomie

La circulation lymphatique du rein se draine par un réseau périphérique convergeant vers la région sinusale puis vers des canaux collecteurs au niveau du hile. Ces canaux lymphatiques se dirigent vers des ganglions lymphatiques s'étendant de la naissance la veine cave inférieure et de la bifurcation aortique jusqu'aux piliers du diaphragme. Ces relais ganglionnaires sont situés en pré-, rétro- et latéro-cave, en inter-aortico-cave et en pré-, rétro- et latéro-aortique. Pour le rein droit, l'atteinte des ganglions pré- et latéro-aortique est inhabituelle. À gauche, l'atteinte des ganglions inter-aortico-cave, et paracave est rare, mais le mode de drainage de chaque rein est variable (31).

Il n'y a pas de consensus, ni de standard sur la nécessité d'un curage et encore moins sur le type de curage. Cependant, on peut distinguer le curage « hilaire » qui emporte le réseau lymphatique du hile rénal, ce qui consiste à réaliser une néphrectomie totale élargie selon les principes habituels. La lymphadénectomie « régionale » comprend l'ablation des ganglions latéro- et précave à droite, latéro- et préaortique à gauche, en s'étendant de la bifurcation des gros vaisseaux jusqu'aux piliers du diaphragme. Le curage « étendu » consiste en un curage régional bilatéral, associé à un curage rétro-cave et rétro-aortique (26).

Blom *et al.* décrivent un curage « complet » dans l'étude EORTC 30881. La voie d'abord est thoraco-abdominale, médiane abdominale ou lombo-abdominale. Le curage est étendu du diaphragme à la bifurcation des gros vaisseaux. Pour les tumeurs du rein droit, le curage concerne les ganglions latéro-, pré- rétro-cave, et inter-aortico-cave. Pour les tumeurs du rein gauche, le curage concerne les ganglions latéro-, pré- et rétro-aortique (32).

Pour effectuer un curage « étendu », notre préférence va à l'incision bi-sous-costale. L'abord doit être large et l'utilisation d'un écarteur autostatique est souhaitable. Pour une tumeur rénale droite, il faut effectuer un décollement colique droit et duodénal, puis un décollement de la racine du mésentère. Nous refoulons vers le haut le cadre colique droit, l'intestin grêle et le cadre duodéno-pancréatique. Nous avons alors un accès des plus satisfaisants au rétropéritoine de la bifurcation des gros vaisseaux jusqu'aux piliers du diaphragme. À gauche, en cas de curage étendu, nous débutons par la même manœuvre qu'à droite. Cela nous permet de réaliser le curage inter-aortico-cave, préaortique, voire rétro-aortique. En fonction du côté, les vaisseaux

www.lemanip.com
www.lemanip.com

rénaux sont liés ou contrôlés par la mise en place de lacs. Il conviendra également de respecter les artères mésentériques lors de la dissection de la face antérieure de l'aorte. Le curage latéro-aortique sera réalisé après le décollement colique gauche, dans le même temps que la néphrectomie homolatérale. On essayera de limiter la lymphorrhée postopératoire par la mise en place progressive de ligatures ou de clips. En cas de volumineuses adénopathies, il apparaît qu'un plan de dissection est d'autant plus facilement retrouvé qu'on le situe au plus près de la paroi des vaisseaux ou du ligament vertébral antérieur notamment.

Concernant l'abord laparoscopique, la présence d'adénopathies lors du bilan préopératoire doit faire rediscuter cette voie d'abord même si, pour Fenn et Gill, un curage ganglionnaire régional dans le même temps que la néphrectomie est techniquement réalisable (33).

Connaître les résultats de la chirurgie dans les stades localement avancés

Stade pT3a

Selon la classification TNM 2002, ce stade regroupe les cancers du rein envahissant la graisse périrénale, sinusale et la surrénale. Il représente 6,8 à 8 % des carcinomes rénaux (6, 34) et s'accompagne d'une survie spécifique à 5 ans de 42 à 57,5 % (34, 35) et une survie spécifique à 10 ans de 32,1 % dans l'étude de Ficarra *et al.* (34). Cependant, ces trois composantes du stade pT3a ont des pronostics différents. L'envahissement de la surrénale représente entre 3,3 et 13 % des stades pT3a (36, 37). La survie spécifique à 5 ans en cas d'atteinte surrénalienne est de 0 à 22,2 % (34, 36, 37), se rapprochant de celle des stades pT4. Han *et al.* proposent donc de reclasser l'atteinte surrénalienne dans les stades pT4 (36). L'envahissement de la graisse périrénale représente environ 87 à 97 % des stades pT3a (36, 37). Dans ce cas, la survie spécifique à 5 ans est de 53,9 à 58,6 % (34, 37).

L'influence de l'envahissement de la graisse du sinus a été rapportée par Thompson *et al.* en 2005. Cette étude, à propos de 205 patients pT3a, retrouve une atteinte de la graisse sinusale, une atteinte de la graisse périrénale et une atteinte associée des deux dans 7,8, 79 et 13,2 % des cas respectivement. La survie spécifique à 5 ans est de 25,9 % pour les cancers envahissant la graisse sinusale contre 50,9 % pour ceux envahissant uniquement la graisse périrénale (38).

En outre, la taille tumorale semble représenter un facteur pronostique important dans le stade pT3a. Une étude, portant sur 118 patients, retrouve que les pT3a de taille tumorale moyens à 5,3 cm ont une survie spécifique meilleure que les pT2 de taille tumorale moyens à 8,5 cm. L'auteur propose alors de retirer le critère d'envahissement de la graisse périrénale de la classification TNM (39). En revanche, Lam *et al.*, dans une étude à propos de 2 113 patients, retrouvent une différence significative de survie spécifique à 5 ans de 63 et 46 % pour les cancers de stade pT3a de taille ≤ 7 cm et > 7 cm respectivement. Dans cette étude, la survie spécifique se rapproche de celle des

www.lemanip.com
www.lemanip.com

pT2 pour le groupe pT3a ≤ 7 cm et de celle des pT3b pour le groupe pT3a > 7 cm (40). Dans une autre étude sur 2 165 patients, l'envahissement de la graisse périrénale reste un facteur pronostique indépendant de la taille tumorale (6).

Enfin, certains auteurs se sont intéressés à l'envahissement de la voie excrétrice. Palapattu *et al.* retrouvent que ce critère est un facteur pronostique indépendant (41). Pour d'autres, l'impression d'agressivité de ce critère serait liée à son association à d'autres facteurs de pronostic défavorable et à un stade avancé (42).

Stades pT3b et c

Toutes séries confondues, l'envahissement de la veine rénale et de la veine cave inférieure est retrouvé dans respectivement 23 et 7 % des cas. Le caractère péjoratif de l'envahissement veineux macroscopique, à lui seul, demeure controversé. Les patients de stade pT3b/c N0M0 développent une récidive dans 29 à 64 % des cas, 2-3 ans après le traitement chirurgical (43-46). Dans cette même population, la survie à 5 ans est de 45 à 80 %, après exérèse complète (22). Dans une étude comparant 207 à 607 patients avec et sans extension veineuse, il apparaît une différence significative d'envahissement ganglionnaire (26 *versus* 12 %) et de métastases à distance (54 *versus* 31 %) (47). Si l'exérèse chirurgicale complète, chez les patients N0M0 en l'absence de contre-indication opératoire, semble être le traitement de référence, l'attitude à préconiser pour les patients métastatiques reste débattue. Pour Zisman *et al.*, les patients métastatiques susceptibles de bénéficier d'une immunothérapie ou d'une métastasectomie sont également des candidats potentiels à une cure chirurgicale, sans augmentation de la mortalité ou de la morbidité postopératoire (47, 48).

L'influence pronostique du niveau de l'envahissement veineux est variable selon les études. Pour Kim *et al.*, il n'y a pas de différence significative entre une atteinte de la veine rénale et de la veine cave inférieure sous-diaphragmatique mais elle existe entre le stade pT3b et pT3c ($p = 0{,}009$) (44). À l'inverse, plusieurs études récentes mettent en évidence une différence significative de survie spécifique entre un envahissement limité à la veine rénale et un envahissement étendu à la veine cave inférieure (49-51). La large série du CCAFU, regroupant 1 192 patients avec envahissement de la veine rénale et de la veine cave inférieure sous- et sus-diaphragmatique, confirme ce résultat. Une différence significative ($p < 0{,}001$) en termes de survie globale est retrouvée entre l'envahissement de la veine rénale (52 mois) et l'envahissement de la veine cave inférieure (25,8 mois pour l'envahissement de la veine cave inférieure sous-diaphragmatique et 18 mois pour l'envahissement de la veine cave inférieure sus-diaphragmatique). À l'inverse, aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux niveaux d'envahissement de la veine cave inférieure ($p = 0{,}613$) (52).

Dans cette population avec envahissement veineux macroscopique, plusieurs études retrouvent une influence significativement péjorative des facteurs d'agressivité locale (grade de Fuhrman, envahissement de la graisse périrénale, taille tumorale) ou de façon plus évidente des facteurs d'agressivité générale (status ECOG, dissémination métastatique) (44, 49, 51, 52). Dans ces conditions, deux équipes proposent de

www.lemanip.com
www.lemanip.com

refondre les stades pT3a, pT3b/c en fonction d'une atteinte uniquement de la veine rénale et/ou de la veine cave inférieure, de la graisse périrénale et d'une atteinte associée de ces deux composantes, de pronostics plus défavorables (34, 51).

Enfin, l'envahissement de la paroi de la veine cave inférieure grève significativement le pronostic (survie à 5 ans : 25 % en cas d'envahissement de la paroi *versus* 69 % si mobile ; $p = 0{,}04$) et seule une résection complète du thrombus peut améliorer la survie (23). L'influence de cette atteinte pariétale est très peu étudiée et ne ressort pas dans les classifications actuelles.

La mortalité périopératoire (dans les 30 jours après l'intervention chirurgicale) est surtout liée à des saignements, des événements thromboemboliques et des septicémies (43, 53). Dans l'étude du CCAFU, elle dépend de l'extension du thrombus veineux, passant de 4,3 % pour ceux limités à la veine rénale à 9,6 % pour ceux étendus à la veine cave inférieure (52). Dans d'autres séries, la mortalité périopératoire, en cas de thrombus veineux de la veine cave inférieure, varie entre 3 et 10 % (23, 43, 45, 46, 53, 54). Dans la série de Staehler et Brkovic, elle s'élève à 40 % dans le groupe des tumeurs avec thrombus sus-diaphragmatique (53). Blute *et al.* constatent que la mortalité périopératoire pour des tumeurs avec envahissement de la veine cave inférieure (stade pT3b/c) diminue avec le temps, allant de 8,1 % pour la période 1970-1989 à 3,8 % pour la période 1990-2000 (54). La mortalité périopératoire dépend aussi des comorbidités (53, 54).

Des complications postopératoires, après néphrectomie totale élargie, surviennent dans environ 20 % des cas (22). Dans des cancers localement avancés, ce taux est plus élevé et est lié soit à la taille tumorale plus importante, soit à l'infiltration des structures adjacentes, soit à la cavotomie. Les complications sont essentiellement représentées par des septicémies et des hémorragies (54). La maladie thromboembolique, l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, l'iléus, le pneumothorax et les lésions ou perforations d'organes adjacents sont également des complications décrites (43, 54). Les complications précoces (dans les 30 jours qui suivent le geste chirurgical) sont d'autant plus fréquentes que l'envahissement veineux est important. En revanche, les complications tardives comme l'insuffisance rénale chronique, l'éventration abdominale, ou encore la protéinurie ne semblent pas liées au niveau de développement du thrombus (54). Zini *et al.* constatent que la circulation extracorporelle augmente la durée de l'intervention, la fréquence des complications cardiorespiratoires, du saignement peropératoire et des coagulopathies (46). Blute *et al.* remarquent que le taux de complications précoces pour des stades pT3b/c diminue avec le temps, passant de 13,4 % pour la période 1970-1989 à 8,1 % pour la période 1990-2000 (54). Enfin, Parekh *et al.* différencient les complications majeures (insuffisance rénale, infarctus du myocarde) et mineures (thrombose veineuse profonde, pneumonie, iléus intestinal) qui sont de l'ordre de 6 et 16 % respectivement pour des tumeurs localement avancées (pT3b-pT4) (45).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Stade pT4

Les tumeurs de stade pT4 sont de pronostic très défavorable. L'infiltration des structures viscérales adjacentes s'accompagne d'un taux de survie inférieur à 5 % dans les 5 ans (22). Une étude récente montre une récidive dans plus de 80 % des cas dans les mois qui suivent l'intervention chirurgicale, pour des cancers de stade pT4 non métastatiques (24). Seulement 40 % des patients opérés survivent après 2,5 ans de suivi. Cette étude retrouve une sur-stadification T4 clinique dans 60 % des cas. Cette population surévaluée au bilan préthérapeutique développe moins de récidives et celles-ci sont plus à distance de la chirurgie. Ainsi 75 % de ces patients survivent après 2,5 ans de suivi (24). Ce risque de sur-stadification clinique justifie, selon les auteurs, une approche chirurgicale plus systématique (24).

Stade pN+, M0

L'atteinte ganglionnaire N+M0 est une situation rare. Sa fréquence varie entre 1,5 et 4,8 % (55, 56). Soixante-quinze à 80 % des patients N+ sont également M+ (55). Dans une série récente, les patients N+M0 ont une survie spécifique à 5 et à 10 ans de 18,2 et 13,7 % respectivement (34).

La seule étude prospective randomisée pour évaluer le rôle du curage ganglionnaire dans le cancer du rein non métastatique a été réalisée par le groupe de l'EORTC. Sept cent soixante-douze patients cN0, randomisés, ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie avec ou sans curage ganglionnaire. Un envahissement ganglionnaire a été diagnostiqué dans 3,3 % des patients du groupe ayant eu un curage. Les résultats préliminaires ne montrent pas de différence de progression ou de survie à 5 ans entre les deux groupes. Un suivi plus long est nécessaire avant qu'une différence éventuelle ne soit apparente (32). Une autre étude a comparé 257 patients N0M0 ayant eu un curage ganglionnaire systématique à 238 patients N0M0 n'en ayant pas eu (55). Aucune différence de survie sans récidive n'a été non plus retrouvée.

Dans l'étude de Canfield, sur 40 patients N+M0 ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire, la survie moyenne est de 20,3 mois (35,7 mois pour les N1 et 14,5 mois pour les N2), la durée moyenne de récidive est de 4,9 mois (56). Cette étude montre qu'en cas de N+, le pronostic n'est pas modifié par la réalisation d'un curage ganglionnaire. D'autres retrouvent que les patients qui bénéficient d'un curage ganglionnaire dans les N+ ont une survie spécifique améliorée. Ces études rétrospectives non randomisées présentent probablement plusieurs biais dont celui de réaliser le curage quand les masses ganglionnaires sont plus facilement extirpables. Dans l'étude de Pantuck *et al.*, les patients N+M0 ayant pu avoir un curage puis un traitement par immunothérapie ont une survie améliorée de 5 mois par rapport au groupe ayant eu d'emblée l'immunothérapie. Cela suggère un bénéfice du curage ganglionnaire dans les N+ avant traitement systémique (55).

Dans l'étude de l'EORTC, les complications liées au curage ganglionnaire sont : un saignement supérieur à 1 L dans 9,8 %, une plaie pleurale dans 4,6 %, une infection dans 5,5 % et une lymphorée dans 2,6 %. Le taux de complications était de 25,7

www.lemanip.com
www.lemanip.com

et 22,2 % dans le groupe néphrectomie élargie avec ou sans curage respectivement. Cette différence n'était pas significative (32).

Références

1. Kallmann DA, King BF, Hattery RR *et al.* (1992) Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI and venocavography. J Comput Assist Tomogr 96 : 240-7
2. Pozzi-Mucelli R, Rimondini A, Morra A (2004) Radiologic evaluation in planning surgery of renal tumors. Abdom Imaging 29: 312-9
3. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM *et al.* (2001) Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. Radiographics 21: S237-54
4. Pretorius ES, Wickstrom ML, Siegelman ES (2000) MR imaging of renal neoplasm. Magn Reson Imaging Clin North Am 8: 813-36
5. Roy C, El Ghali S, Buy X *et al.* (2005) Significance of the pseudocapsule on MR imaging of renal neoplasms and its potential application for local staging – A retrospective study. AJR Am J Roentgenol184: 113-20
6. Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC *et al.* (2007) Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. J Urol 177: 59-62
7. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC (1997) Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. J Urol 157: 2067-70
8. Lam JS, Belldegrun AS, Pantuck AJ (2006) Long-term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma. World J Urol 24: 255-66
9. Cohen DD, Matin SF, Steinberg JR *et al.* (2005) Evaluation of the intact specimen after laparoscopic radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma identifies a subset of patients at increased risk for recurrence. J Urol 173: 1487-90
10. Portis AJ, Yan Y, Landman J *et al.* (2002) Long term follow up after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 167: 1257-62
11. Permpongkosol S, Chan DY, Link RE *et al.* (2005) Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 174: 1222-5
12. Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW *et al.* (2001) Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. J Urol 166: 2095-100
13. Fentie DD, Barrett PH, Taranger LA (2000) Metastatic renal cell cancer after laparoscopic radical nephrectomy: long-term follow-up. J Endourol 14: 407-11
14. Iwamura M, Tsumura H, Matsuda D *et al.* (2004) Port site recurrence of renal cell carcinoma following retroperitoneoscopic radical nephrectomy with manual extraction without using entrapment sac or wound protector. J Urol 171:1234-5
15. Hallscheidt P, Fink Ch, Haferkamp A *et al.* (2005) Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI : prospective study with histopathological correlation. J Comput Assist Tomogr 29: 1-13
16. Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R *et al.* (2005) Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma : a study and review. BJU Int 96 : 291-5

www.lemanip.com
www.lemanip.com

17. Tuite DJ, Goeghegan T, McCauley G *et al.* (2006) Three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance breathhold FLASH imaging in the diagnosis and staging for renal cell carcinoma. Clin Radiol 61: 23-30
18. Leibovitch I, Raviv G, Mor Y *et al.* (1995) Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Urology 46: 316-20
19. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z *et al.* (2000) Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. J Urol 163: 437-41
20. Paul R, Mordhorst J, Leyh H, Hartung R (2001) Incidence and outcome of patients with adrenal metastases of renal cell cancer. Urology 57: 878-82
21. Méjean A, André M, Doublet JD *et al.* (2004) Recommandations tumeurs du rein 2004. Prog Urol 14 : 997-1035
22. Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM (2007) Treatment of locally advanced renal cell carcinoma . In: Campbell-Walsh Urology volume 2 Saunders Elsevier, Philadelphia, p 1619-22
23. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF *et al.* (1991) Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. J Urol 145: 20-4
24. Margulis V, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P *et al.* (2007) Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. Cancer 109: 2025-30
25. Joslyn SA, Sirintrapun SJ, Koneth BR (2005) Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: retrospective analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. Urology 65: 675-680
26. Coulange C, Rambeaud JJ (1997) Cancer du rein de l'adulte. Prog Urol 7: 733-909
27. Lang H, Jacqmin D (1997) Envahissement cave au cours des cancers du rein: technique et tactique chirurgicales. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales, Urologie, 41-020: 1-5
28. Ciancio G, Livingstone AS, Soloway M (2007) Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the university of miamy experience in using liver transplantation techniques. Eur Urol 51: 988-95
29. Novick AC, Cosgrove DM (1980) Surgical approach for removal of renal cell carcinoma extending into the vena cava and the right atrium. J Urol 123: 947-50
30. Marshall F, Dietrick D, Baumgartner W, Reitz B (1988) Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplasic extension above the hepatic veins. J Urol 139: 1166-72
31. Marshall F, Powell KC (1982) Lymphadenectomy for renal cell carcinoma: anatomical and therapeutic considerations. J Urol 128: 677-81
32. Blom J, Van Poppel H, Marechal M (1999) Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. Eur Urol 36: 570-5
33. Fenn N, Gill I (2004) The expanding indications for laparoscopic radical nephrectomy. BJU Int 94: 761-5
34. Ficcara V, Novara G, Iafrate M *et al.* (2007) Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer related outcome. Eur Urol 51: 722-31

www.lemanip.com
www.lemanip.com

35. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB *et al.* (2000) Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol 163: 1090-5
36. Han K-R, Bui Matthew, Pantuck A *et al.* (2003) TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. J Urol 169: 899-904
37. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC *et al.* (2005) Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? J Urol 173: 918-21
38. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC *et al.* (2005) Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? J Urol 174: 1218-21
39. Murphy AM, Gilbert SM, Katz AE *et al.* (2005) Re-evaluation of the tumour-node-metastasis staging of locally advanced renal cortical tumours: absolute size (T2) is more significant than renal capsular invasion(T3a). BJU Int 95: 27-30
40. Lam JS, Klatte T, Patard JJ *et al.* (2007) Prognostic relevance of tumour size in T3a renal cell carcinoma: A multicenter experience. Eur Urol 55: 155-62
41. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F *et al.* (2003) Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. J Urol 170: 768-72
42. C. Terrone, C. Cracco, S. Guercio *et al.* (2004) Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. Eur Urol 46: 472-6
43. Bissada N, Yakout H, Babanouri A *et al.* (2003) Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Urology 61: 89-92
44. Kim L, Zisman A, Han K *et al.* (2004) Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? J Urol 171: 588-91
45. Parekh D, Cookson M, Chapman W *et al.* (2005) Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena cava involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcome. J Urol 173: 1897-902
46. Zini L, Haulon S, Leroy X *et al.* (2006) Endoluminal occlusion of the inferior vena cava in renal cell carcinoma with retro- or suprahepatic cava thrombus. BJU Int 97: 1216-20
47. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ *et al.* (2003) Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. J Urol 169: 906-16
48. Zisman A, Pantuck AJ, Chao DH *et al.* (2002) Renal cell carcinoma with tumor thrombus: is cytoreductive nephrectomy for advanced disease associated with an increased complication rate? J Urol 168: 962-7
49. Gettman M, Boelter C, Cheville J *et al.* (2003) Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. J Urol 169: 1282-6
50. Moinzadeh A, Libertino J (2004) Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? J Urol 171: 598-601
51. Leibovich B, Cheville J, Lohse C *et al.* (2005) Cancer specific survival for patients with pT3b renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? J Urol 173: 716-9
52. Wagner B, Patard J, Méjean A *et al.* (2007) Prognostic value of renal vein (RV) and inferior vena cava (IVC) involvement in renal cell carcinoma (RCC). Eur Urol suppl 6: 546

www.lemanip.com
www.lemanip.com

53. Staehler G, Brkovic D (2000) The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. J Urol 163: 1671-5
54. Blute M, Leibovitch B, Lohse C *et al.* (2004) The Majo clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous thrombus. BJU Int 94: 33-41
55. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F *et al.* (2003) Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. J Urol 169: 2076-83
56. Canfield S, Kamat A, Sanchez-Ortiz R *et al.* (2006) Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. J Urol 175: 864-9

www.lemanip.com

www.lemanip.com

Quelle place pour les stratégies médicales adjuvante et néoadjuvante en phase localisée ?

Jean-Jacques Patard, Alain Ravaud et Stéphane Oudard

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principaux outils permettant de stratifier les patients à risque en vue de stratégies adjuvantes
- Connaître les résultats obtenus avec l'immunothérapie en situation adjuvante
- Connaître les essais en cours en situation adjuvante et néoadjuvante

Points importants

- Il existe des outils pronostiques (UISS, SSIGN) supérieurs à la classification TNM en vue de sélectionner les patients pour des stratégies adjuvantes.
- Il n'existe aucune place pour l'immunothérapie en situation adjuvante.
- Il n'existe aucune place pour les inhibiteurs de l'angiogenèse en situation adjuvante en dehors d'essais cliniques.
- Trois essais majeurs sont en cours avec les inhibiteurs de l'angiogenèse en situation adjuvante : ASSURE, SORCE et S-TRAC.
- La stratégie néoadjuvante dans le cancer du rein localement avancé ou métastatique reste à définir. Des essais cliniques sont en cours.

Références clés

- Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F *et al.* (2001) Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol 19(6): 1649-57
- Frank I, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 168(6): 2395-400
- Messing EM, Manola J, Wilding G *et al.* (2003) Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol 21(7): 1214-22
- Pizzocaro G, Piva L, Colavita M *et al.* (2001) Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. J Clin Oncol 19(2): 425-31
- Clark JI, Atkins MB, Urba WJ *et al.* (2003) Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol 21(16): 3133-40

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Comment sélectionner les patients pour un traitement adjuvant dans le cancer du rein : les systèmes pronostiques disponibles

Dans une vue très schématique, il existe trois grands groupes de cancers du rein en termes de risque pronostique. Un premier groupe est celui qui a une très grande probabilité d'être guéri par la chirurgie seule. Il est communément admis que les tumeurs qui correspondent à ce groupe sont des tumeurs confinées au rein (≤ pT2), de bas grade, incidentales. Un deuxième groupe comprend des patients avec des tumeurs qui ont un risque significatif de ne pas être guéries de manière durable par la chirurgie, même si l'exérèse est macroscopique, complète, et même s'il n'existe pas de métastases au moment du diagnostic. Il s'agira volontiers dans ce cas de tumeurs symptomatiques, de grande taille, de haut grade ou localement avancées. Le troisième groupe est celui qui n'a aucune chance d'être guéri par la chirurgie seule et c'est typiquement le groupe des patients métastatiques pour lequel un traitement systémique est requis avec ou sans néphrectomie.

C'est typiquement au deuxième groupe que s'adressera un traitement adjuvant. Cependant, ce groupe est hétérogène et un grand nombre de variables peuvent influencer le risque évolutif. Il faut donc disposer d'outils prédictifs qui peuvent tenir compte de plusieurs variables et qui, si possible, peuvent prédire de manière individuelle le risque évolutif. Enfin, les variables pronostiques peuvent éventuellement être contradictoires si bien qu'il est difficile de placer le patient dans le premier ou le deuxième groupe et, là encore, les systèmes pronostiques sont utiles afin de déterminer le risque évolutif de manière quantifiée en pondérant le risque selon l'importance des variables en jeu. Un système pronostique idéal sera un bon reflet de la complexité de la biologie qui est en œuvre dans la tumeur à différents stades évolutifs.

La classification TNM et le grade de Fuhrman on un rôle prédominant en tant que systèmes pronostiques dans le cancer du rein localisé. Cependant, ces systèmes sont souvent pris en défaut du fait de l'évolution parfois imprévisible du cancer du rein. Ainsi, il peut y avoir une grande variabilité biologique et évolutive entre une tumeur T1G1 de 4 cm et une tumeur T1G4 de 6 cm même si sur le plan du « stade » TNM, ce sont les mêmes tumeurs. En effet, quand on compare la précision pronostique des systèmes usuels par l'index c de Harrel, on s'aperçoit que celui-ci est à 0,65 pour le grade de Fuhrman, à 0,66 pour l'ECOG et à 0,77 pour le TNM ; 0,5 étant la prédiction due au hasard et 1 étant la prédiction parfaite (1). Afin de mieux traduire la complexité biologique des tumeurs, certains auteurs ont combiné dans des algorithmes intégrés différentes variables pronostiques indépendantes afin d'augmenter la précision pronostique des modèles.

Le premier système pronostique majeur est « l'UISS », *UCLA Integrated Staging System* (fig. 1). Il combine le stade TNM, le grade de Fuhrman et le statut ECOG et intègre une variante pour la maladie localisée et une variante pour la maladie métastatique (2). Sa grande force est d'avoir été validé à plusieurs reprises par des groupes externes, dont une validation à l'occasion d'une étude coopérative multicentrique

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Stade T	1				2	3				4
Grade de Fuhrman	1-2		3-4			1		>1		
ECOG	0	≥ 1	0	≥ 1		0	≥ 1	0	≥ 1	
Risque	Bas	Intermédiaire								Élevé

Fig. 1

internationale (3). Cette étude comprenait plus de 4 000 patients provenant de huit centres internationaux. Dans le cancer du rein localisé, le système prédictif fonctionnait dans tous les centres, quels que soient le profil d'agressivité des tumeurs et le type de recrutement ou de pratique des centres. En moyenne, la valeur prédictive était de 0,8, c'est-à-dire substantiellement meilleure que celle du TNM. Le système montrait donc au moins dans la maladie localisée une bonne précision pronostique et une bonne reproductibilité. Ce système va être utilisé de manière prospective au cours de deux essais adjuvants pour stratifier les patients ayant des formes de cancers du rein à risque dans le cadre de traitements antiangiogéniques (essais ASSURE et S-TRAC).

Le deuxième système pronostique important est le « SSIGN » pour « *Stage* », « *Tumor Size* » « *Fuhrman Grade* » et « *Tumor Necrosis* ». Ce système a été mis au point uniquement pour les variétés histologiques à cellules claires. Il s'agit d'un modèle postopératoire qui inclut des variables anatomiques et histologiques (4). Ce modèle n'a été validé de manière externe qu'une seule fois dans le cadre d'une petite série monocentrique (5). Cependant, la précision pronostique retrouvée était de 0,88, ce qui en fait potentiellement un des modèles les plus pertinents. Il existe cependant une contrainte : disposer systématiquement, de la part de l'uropathologiste, d'une évaluation de la nécrose tumorale. Cette variable est très intéressante car elle est sans doute une mesure indirecte des phénomènes d'hypoxie et est probablement reliée à HIF et à VEGF. Le SSIGN sera également utilisé prospectivement pour stratifier les patients de risques intermédiaire et élevé dans le cadre d'un essai adjuvant SORCE.

Stratégies adjuvantes dans le cancer du rein

Le traitement adjuvant du cancer du rein a pour enjeu, comme pour tout traitement adjuvant de tumeur maligne, d'assurer la destruction de micrométastases pour obtenir l'absence de récidive et donc la guérison de patients. La validation d'un traitement adjuvant nécessite au moins une étude de phase III comparée au traitement standard avec un gain significatif de survie en règle à 5, voire à 10 ans selon la gravité

www.lemanip.com
www.lemanip.com

de l'affection. À ce jour, aucun traitement n'a été validé dans le cancer du rein. De ce fait, l'attitude standard en situation adjuvante est l'abstention thérapeutique et toute approche thérapeutique ne peut être que prospective dans le cadre d'essais thérapeutiques comparés à une abstention thérapeutique ou à un *placebo*.

La négativité des études peut mettre en cause certes l'inefficacité du traitement, mais également la sélection insuffisamment appropriée des populations à risque, le nombre insuffisant d'événements dans la période analysée, le nombre insuffisant de patients ou un objectif de gain de survie peu réaliste. En outre, le choix de population à inclure dans les essais va influencer l'application ultérieure – si ces essais sont positifs – à une population large, si les patients éligibles sont à risque élevé ou intermédiaire de rechute, et à une population beaucoup plus limitée si les patients éligibles ne présentent qu'un risque élevé de rechute. À ce jour, seule l'immunothérapie a été particulièrement étudiée avec des résultats négatifs et l'avenir, tout au moins dans les étapes exploratoires, des essais thérapeutiques se dessine autour des thérapeutiques ciblées et plus particulièrement des antiangiogéniques.

Importance de bien définir la population à risque

Si la répartition de la population à risque de rechute métastatique en haut risque, risque intermédiaire et faible risque est maintenant mieux appréciée par les classifications SSIGN et UISS (4, 6), elle fut pendant longtemps limitée à l'utilisation de la classification TNM qui représente certes un apport majeur, mais qui peut comprendre des zones de chevauchement entre les groupes de risque. En ce sens, plus l'appréciation du risque est fiable, plus les objectifs en termes de gain espéré et les calculs biostatistiques qui en découlent sont adaptés. De plus, le choix de la population à risque dans les études détermine les possibilités de recrutement, la faisabilité de l'étude ou le risque d'accepter l'inclusion de patients à moindre risque pour obtenir le nombre de patients nécessaires, ce qui atténue le nombre d'événements dans la période donnée et la puissance de l'étude. Le choix de la population adaptée à la réalité est particulièrement sensible dans le cancer du rein où les circonstances de découverte évoluent vers une détection plus fréquente de petites tumeurs grâce à l'imagerie avec une diminution du nombre de patients présentant une tumeur initiale agressive ou des adénopathies rétro-péritonéales.

Traitements adjuvants (tableau I)

Les traitements adjuvants sont en règle transposés des traitements jugés efficaces dans des formes plus avancées donc métastatiques. De ce fait, l'immunothérapie par interféron α et/ou interleukine 2 a été le mode thérapeutique le plus exploré dans le cancer du rein en situation métastatique puis en situation adjuvante. Le traitement adjuvant par interféron α seul a été exploré dans deux études de phase III, conduites par des groupes coopératifs américain et italien (7, 8). Elles se sont fondées sur l'efficacité de l'interféron α en phase métastatique susceptible d'induire un taux de

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau I - Essais de phase III en traitement adjuvant du cancer du rein.

Auteur	Nbre pts	Population M0	Traitement	Survie sans récidive Médiane	2 ans	5 ans	Survie Médiane	2 ans	5 ans
Messing (7)	283	p T3a-c, T4 p Tx, N1-3	INF. *versus* *placebo*	2,2 ans 3,6 ans	51% 56%	37% 41%	5,1 ans 7,4 ans	70% 77%	51% 62%
Pizzocaro (8)	247	T3a-b Tx, N1-3	INF. *versus* placebo	– –	– –	57% 67%	– –	– –	66% 66%
Clark (11)	44	T3b-c, T4 Tx, N1-3	IL 2 IV *versus* observation	28 mois 20,5 mois	53% 48%	– –	– –	86% 77%	– –
Atzpodien (14)	203	pT3b-c, pT4 pTx, N1-3	SC IL2 INF. 5 FU *versus* *placebo*	– –	54% 62%	42% 49%	– –	81% 91%	58% 76%
Jocham (15)	379	pT2-3b-c p N0-3	¢TA *versus* observation	– –	– –	77,4% 67,8%	– –	– –	– –
Wood (16)	604	Stade IB,II Grade de Furhman 3,4 Stade III	HSP *versus* observation		+ 11,4%			87,7% 86,8%	

réponses objectives de 10 à 15%, parfois supérieur en présence de métastases uniquement pulmonaires et des réponses complètes pouvant se prolonger en guérison chez moins de 5% des patients (9, 10). L'étude américaine a inclus 283 patients présentant une tumeur du rein pT3-T4 (selon la classification de 1986) ou des ganglions rétro-péritonéaux positifs au curage, traités par néphrectomie élargie et curage ganglionnaire (7). Le traitement alloué a été l'observation (bras contrôle) ou le traitement par interféron α (bras expérimental). L'interféron a été administré 5 jours par semaine, à la dose croissante dans la semaine de 3, 5 et 20 mUI/m^2, pendant une durée de 12 semaines. Deux tiers des patients avaient une tumeur localement évoluée pT3a-c et un tiers une atteinte ganglionnaire. L'anatomopathologie tumorale comprenait 69 % de tumeurs à cellules claires. Avec un suivi médian de 8,8 ans, la médiane de survie a été supérieure dans le bras observation (7,4 ans) à celle constatée dans le bras avec traitement par interféron α (5,1 ans). L'étude italienne a comparé un traitement par interféron α à la dose de 6 mUI, trois fois par semaine pour 6 mois à un bras observationnel (8). Deux cent quarante-sept patients ont été inclus dans l'étude ; ils présentaient une tumeur localement avancée et/ou une extension ganglionnaire (T3aN0M0 ou T3bN0M0 ou T2/3N1-3M0). La majorité des patients présentait une tumeur pT3a (60%), sans atteinte ganglionnaire (pN0=97%), de grade 2 (49%) ou 3 (31,6%). L'analyse de la survie n'objective pas de gain de survie. La médiane de survie à 5 ans est de 66% dans les deux bras, même s'il y a une tendance non significative en

www.lemanip.com
www.lemanip.com

faveur de l'observation lors de l'analyse de la survie estimée sans rechute à 5 ans (67 *versus* 57 %). Dans les deux essais négatifs avec interféron α, il faut souligner qu'il y a eu peu d'événements dans les 5 ans, ce qui peut plaider pour la sélection de patients n'ayant pas un pronostic suffisamment sévère.

L'interleukine 2 intraveineuse a, par la suite, été évaluée en monothérapie dans un seul essai (11). L'utilisation de l'interleukine 2 a été justifiée par l'efficacité en situation métastatique comprenant réponses objectives (15-20 %) et réponses complètes durables (5 %) (12). Dans cette étude, 44 patients présentant une tumeur localement évoluée ont reçu après randomisation un traitement par interleukine 2 en bolus intraveineux à fortes doses pendant 15 jours espacés de 1 semaine. L'essai a été interrompu prématurément lorsque l'analyse intermédiaire a montré que l'objectif de gain de survie sans rechute de 30 % à 2 ans ne pouvait être atteint. Les différences modestes entre les deux bras en faveur de l'interleukine 2 : médiane de survie = 28 *versus* 20,5 mois ; survie sans rechute à 2 ans = 53 *versus* 48 % et survie à 2 ans = 86 *versus* 77 % n'autorisent aucune conclusion d'efficacité. Dans cet essai négatif avec interleukine 2, il faut discuter une période d'administration de l'interleukine 2 trop courte, pour espérer un impact significatif sur l'histoire naturelle de la maladie.

L'interleukine 2 sous-cutanée a été largement utilisée, notamment en Allemagne en association avec l'interféron · et le 5 fluoro-uracile (5 FU) avant de justifier la réalisation d'un essai prospectif comparant en adjuvant cette association à l'observation (13, 14). L'étude a permis d'inclure 203 patients présentant une tumeur localement évoluée (pT3b-c) ou avec atteinte ganglionnaire (pTxpN+). Le traitement expérimental a consisté en l'association d'interleukine 2 sous-cutanée aux doses de 5 ou 10 mUI/m^2, trois fois par semaine, pendant 4 semaines toutes les 8 semaines, d'interféron α aux doses de 5 ou 10 mUI/m^2, une à trois fois par semaine, pendant 8 semaines et de 5 FU intraveineux à la dose de 1 g/m^2 la première de chacune des 4 dernières semaines du cycle de 8 semaines. Les patients dans le bras standard ont bénéficié d'un suivi par observation. Avec un suivi supérieur à 4 ans, le taux de survie à 2 et 5 ans s'est avéré significativement supérieur pour les patients observés (91 %, 76 %) comparé à ceux traités par l'association de chimio-immunothérapie (81 %, 58 %) (p = 0,0028). Dans le contexte de cet essai comprenant à la fois un nombre d'événements importants et un suivi adapté, il peut être conclu que l'immunothérapie selon ces modalités ne modifie pas le risque de rechute et la survie des patients atteints de cancer du rein à risque de rechute.

D'autres modalités d'immunothérapie ont été testées, en évaluant l'immunostimulation induite par la thérapie cellulaire utilisant des cellules tumorales autologues (15). Cinq cent cinquante-huit patients porteurs de cancer du rein sans atteinte ganglionnaire ou localisation métastatique ont ainsi été répartis avant la néphrectomie dans un bras observationnel ou dans le bras expérimental avec injections intradermiques de « vaccin » préparé à partir des cellules tumorales autologues. La tumeur issue de la néphrectomie était envoyée dans un laboratoire central pour la préparation du « vaccin », consistant en la dissection mécanique et la séparation du contingent cellulaire tumoral, la récupération des cellules obtenues en présence d'interféron γ et de tocophérol, avant une dévitalisation par succession de temps de

www.lemanip.com
www.lemanip.com

congélations. Les patients inclus dans ce bras de traitement ont reçus six injections intradermiques espacées de 4 semaines. Au terme de la phase de préparation cellulaire, seuls 377 patients ont pu participer à l'essai dont 177 dans le bras vaccinal. Les résultats publiés sont apparus positifs, mais méritent une analyse critique qui ne permet pas de considérer ceux-ci comme convaincants. En effet, la survie sans progression à 5 ans de la population effectivement éligible a été significativement positive en faveur du groupe avec vaccination (77,4 *versus* 67,8 % ; $p = 0{,}02$). La critique est émise sur le faible pourcentage de patients ne pouvant être finalement éligibles pour le traitement (33 %), la distribution non équilibrée des patients éligibles dans les deux bras rendant caduque le gain pour la population globale, la randomisation initiale qui expose à cette perte de patients éligibles et sur la production du produit vaccinal selon les critères de qualité des bonnes pratiques. De ce fait, malgré la soumission du dossier à l'Agence européenne pur l'évaluation des médicaments (EMEA), le produit n'a pas reçu d'agrément en Europe tout en considérant que les résultats publiés méritaient la poursuite des investigations par le biais d'un essai de phase III comparatif bien construit. À ce jour, cette étude n'a pas été planifiée.

Une autre étude vaccinale a été fondée sur les propriétés des molécules HSP (*heat shock protein*) facilitant la présentation des antigènes, notamment tumoraux aux cellules immunocompétentes pour induire en retour la destruction des cellules tumorales résiduelles microscopiques (16). L'étude a comparé chez 650 patients le vaccin préparé (Oncophage®) à partir des cellules tumorales autologues de la néphrectomie, pour obtenir des peptides dérivés des HSP autologues à un bras contrôle observationnel. L'analyse de la survie sans progression (gain de 11 %) et de la survie (similaire) ne montre pas de gain significatif. Des analyses de sous-groupe ont été proposées, générant l'hypothèse d'un gain de survie sans rechute chez les patients de risque intermédiaire (HR = 0,55 ; $p < 0{,}01$).

Une dernière étude d'immunothérapie compare un anticorps dirigé contre un antigène de surface du cancer du rein (Ag 250) à un *placebo*. Cette étude de phase III est toujours en cours (17).

Traitements antiangiogéniques

Les antiangiogéniques (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) ont révolutionné la prise en charge du cancer du rein en induisant, chez une population représentative de cancer du rein métastatique, des stabilisations prolongées ou des réponses objectives et un gain de survie sans rechute et de survie globale (sous-évaluée par le *cross-over* des études). Les résultats sont développés dans un autre chapitre de cet ouvrage par D. Pouessel et S. Culine. Du fait de l'importance de ces résultats et bien que l'analogie de l'importance de l'angiogenèse en situation métastatique et en situation micrométastatique ne puisse être confirmée, il est apparu licite d'évaluer l'effet de l'utilisation du sorafenib et du sunitinib en adjuvant. Trois essais sont, à l'heure actuelle, en cours :

– le protocole ASSURE aux États-Unis ;
– le protocole S TRAC international à prédominance européenne ;
– le protocole SORCE européen.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Les trois protocoles assurent une sélection de population adaptée en utilisant la classification SSIGN ou UISS, une éligibilité des patients uniquement à risque élevé (S TRAC) ou à risque intermédiaire et élevé (ASSURE, SORCE). L'étude ASSURE compare le sunitinib au sorafenib à un *placebo* pour une période de 1 an. L'étude S TRAC compare le sunitinib à un *placebo* pour 1 an. L'étude SORCE compare le sorafenib pendant 1 an, pendant 3 ans à un *placebo* pendant 3 ans. Ces études s'accompagnent d'études ancillaires de prédiction d'efficacité à partir des tumeurs primitives.

Stratégies néoadjuvantes dans le cancer du rein

Concept de traitement néoadjuvant

Le traitement néoadjuvant du cancer du rein a pour but de traiter de façon systémique la tumeur rénale avant tout geste chirurgical tout en considérant qu'il n'existe pas de métastases à distance. Ce traitement général précède la néphrectomie. Ce traitement néoadjuvant a été largement utilisé pour d'autres tumeurs. Ce traitement a pour but d'éviter un geste chirurgical large et mutilant (exemple ; tumorectomie *versus* mastectomie), une morbidité chirurgicale importante et permet d'obtenir des informations sur la sensibilité de la tumeur aux molécules systémiques utilisées en néoadjuvant surtout si du tissu tumoral congelé a pu être conservé pour des études en biologie moléculaire.

Intérêt et place du traitement néoadjuvant

L'intérêt d'un traitement néoadjuvant en cancérologie est considérable tant sur le plan clinique que biologique. En effet, dans le cancer du rein, alors qu'il y a 3 ans, nous n'avions que deux molécules de référence avec une efficacité faible et une tolérance médiocre, nous avons aujourd'hui au moins quatre molécules disponibles en phase métastatique (bevacizumab [Avastin®] ; sunitinib [Sutent®], sorafenib [Nexavar®] et temsirolimus [Toricel®]). Cependant, ces molécules n'entraînent que très rarement des réponses complètes et inéluctablement l'état des patients évolue après 6 ou 12 mois. Une meilleure compréhension des mécanismes d'action de ces molécules et des phénomènes d'échappement serait très utile à élucider. Par ailleurs, l'arrivée d'autres molécules antiangiogéniques (lenalidomide, lapatinib, pazopanib, axitinib, etc.) va compliquer considérablement les schémas thérapeutiques. Évaluer toutes ces molécules en phase métastatique ou adjuvante va demander des dizaines années, alors que l'utilisation d'un traitement néoadjuvant (ou de première intention) permettra rapidement d'analyser aux plans clinique, imagerie et moléculaire le meilleur schéma d'association (18, 19).

Dans le cancer du rein, la place du traitement néoadjuvant peut se discuter dans deux situations particulières après discussion en unité de concertation pluridisciplinaire dans le cadre d'essais prospectifs.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Cas d'un cancer du rein localisé

Si le patient présente un cancer du rein localisé, mais difficilement résécable, un traitement néoadjuvant pourrait entraîner une fonte tumorale et l'accès à un traitement chirurgical réalisable sans risque de morbidité extrême.

Dans le cas d'un cancer du rein bilatéral sur maladie héréditaire. Le traitement néoadjuvant pourrait entraîner une réponse complète sur certaines masses tumorales rénales et autoriser une surveillance rapprochée sur ces lésions et une néphrectomie partielle des autres lésions.

Dans le cas d'une volumineuse tumeur du rein sur rein unique ou d'un cancer du rein chez un patient ayant deux reins dont un non fonctionnel, une néphrectomie partielle après traitement néoadjuvant pourrait être proposée en cas de réponse objective.

Dans le cas d'un cancer du rein à haut risque d'évolution métastatique, un traitement néoadjuvant pourrait préciser la sensibilité à l'agent antiangiogénique et éviter un traitement adjuvant au long cours peu ou pas actif.

Cas d'un cancer du rein métastatique

Ce thème sera principalement abordé dans un autre chapitre de cet ouvrage.

Pour un patient présentant un cancer du rein plurimétastatique, l'intérêt de la néphrectomie se discute en fonction de la réponse au traitement. Dans ce cas, on parlera plutôt de traitement de première intention que de traitement néoadjuvant. En cas de bonne réponse au traitement, une néphrectomie pourrait être réalisée puis le traitement antiangiogénique maintenu par la suite. En cas de mauvaise réponse, mais chez un patient en bon état général, le traitement antiangiogénique sera modifié. Enfin en cas d'altération de l'état général, la néphrectomie ne sera pas réalisée et un traitement de soins de support ou de deuxième ligne mis en place.

Essais cliniques utilisant un traitement néoadjuvant en phase localisé

Actuellement, il n'existe pas de résultats publiés concernant des essais cliniques testant des molécules antiangiogéniques en phase localisée chez des patients ayant une tumeur inextirpable. Plusieurs essais sont en cours de façon à répondre à l'intérêt d'une telle procédure (tableau II). Comme toujours en cancérologie, la validation du concept de traitement néoadjuvant ou traitement de première intention a d'abord été testée en phase métastatique (20). Tout d'abord, l'intérêt de la néphrectomie en phase métastatique a été étudié avec l'immunothérapie. Deux études randomisées (SWOG-8949 et EORTC-30947) ont évalué l'intérêt de la néphrectomie ± l'interféron et ont démontré un avantage en termes de survie d'associer la néphrectomie à l'interféron (21-23). L'immunothérapie en situation néoadjuvante a été évaluée dans une seule étude (24). Seize patients ont été traités par immunothérapie première et sélectionnés en fonction de la réponse pour bénéficier ou non d'une néphrectomie. Aucune

www.lemanip.com
www.lemanip.com

réponse n'a été observée sur la lésion tumorale rénale. Aucun patient progressif et non opéré n'a souffert de complications locales liées au rein tumoral laissé en place. La survie médiane était de 3 (2-7) mois *versus* 11 (4-22) mois pour les patients néphrectomisés. Cette étude, bien qu'apportant peu d'éléments informatifs, ouvre la voie à des études en phase néoadjuvante dans le cancer du rein métastatique (tableau III).

L'arrivée des traitements antiangiogéniques et des combinaisons de ces molécules ciblées fait espérer des taux de réponses objectives importants dans le cancer du rein métastatique à la fois sur les métastases, mais également sur la lésion tumorale rénale. L'utilisation de ces associations en phase néoadjuvante devrait permettre des traitements conservateurs en cas de maladie localisée et de préciser l'intérêt de la néphrectomie en phase métastatique. Enfin, les essais en phase néoadjuvante font entrevoir des progrès rapides dans la compréhension des mécanismes de résistance ou de sensibilité aux antiangiogéniques.

Tableau II - Résumé des essais propectifs néoadjuvants en phase localisée.

Investigateur principal, pays	Stade clinique	Nb pts	Molécules	Critères d'évaluation
Rathmell K, US	Maladie localement avancée/métastatique	30	SO	Évaluation chirurgicale
Rini B, US	Maladie localisée non résécable	50	SU	Évaluation chirurgicale

SO : sorafenib ; SU : sunitinib.

Tableau III - Résumé des essais prospectifs néoadjuvants en phase métastatique.

Investigateur Principal, pays	Stade clinique	Nb pts	Molécules	Critères d'évaluation
Jonasch E, US	Métastatique	50	BEVA + E	TP/toxicité
Jonasch E, US	Métastatique	45	SO	RO/toxicité
Jonasch E, US	Métastatique	50	SU	RO/toxicité
Powles T, UK	Métastatique	40	SU	RO
Eisen T, UK	Métastatique	50	SU	RO/toxicité
Oudard S, Fr	Métastatique	100	SU	RO/pRO

BEVA : bévacizumab ; E : erlotinib ; SO : sorafenib ; SU : sunitinib ; TP : temps jusqu'à progression ; RO : réponse objective ; pRO : RO pathologique.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Références

1. Kim HL, Seligson D, Liu X *et al.* (2004) Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. Clin Cancer Res 10: 5464-71
2. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J *et al.* (2002) Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20: 4559-66
3. Patard JJ, Kim HL, Lam JS *et al.* (2004) Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol 22: 3316-22
4. Frank I, Blute ML, Cheville JC *et al.* (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 168: 2395-400
5. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C *et al.* (2006) External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) Score to predict cancer specific survival using a european series of conventional renal cell carcinoma. J Urol 175: 1235-9
6. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F *et al.* (2001) Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol 19: 1649-57
7. Messing EM, Manola J, Wilding G *et al.* (2003) Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol 21: 1214-22
8. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M *et al.* (2001) Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. J Clin Oncol 19: 425-31
9. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M *et al.* (1999) Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine *versus* vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. J Clin Oncol 17: 2859-67
10. Collaborators MRCRC (1999) Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet 353: 14-7
11. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ *et al.* (2003) Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol 21: 3133-40
12. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM *et al.* (2003) Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol 21: 3127-32
13. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U *et al.* (2004) Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol 22: 1188-94
14. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U *et al.* (2005) Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 92: 843-6

www.lemanip.com
www.lemanip.com

15. Jocham D, Richter A, Hoffmann L *et al.* (2004) Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet 363: 594-9
16. Jacobsohn KM, Wood CG. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol 33: 576-82
17. Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS *et al.* (2005) Adjuvant therapy of renal cell carcinoma: patient selection and therapeutic options. BJU Int 96: 483-8
18. Garcia JA, Rini BI (2007) Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. CA Cancer J Clin 57: 112-25
19. Wood CG (2007) Multimodal approaches in the management of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma: combining surgery and systemic therapies to improve patient outcome 10.1158/1078-0432.CCR-06-2109. Clin Cancer Res 13: 697s-702
20. Jonasch E (2007) Presurgical therapy in metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 7: 73-8
21. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA *et al.* (2001) Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 345: 1655-9
22. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H *et al.* (2001) Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 358: 966-70
23. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R *et al.* (2004) Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 171: 1071-6
24. Bex A, Horenblas S, Meinhardt W *et al.* (2002) The role of initial immunotherapy as selection for nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma and the primary tumor *in situ*. Eur Urol 42: 570-4

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Comment rationaliser le suivi après traitement local ?

Tobias Klatte, Maxime Crepel et Allan J. Pantuck

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître la fréquence, la chronologie et les sites de récidive après traitement curatif du carcinome rénal
- Connaître les différentes conceptions actuelles du suivi du cancer du rein après traitement local
- Comprendre en quoi des systèmes prédictifs intégrés pourraient permettre un suivi rationnel et individualisé

Points importants

- Les taux de récidives postopératoires après chirurgie pour carcinome à cellules rénales localisé sont entre 20 et 30 %. Les sites de récidives les plus fréquents sont les poumons, les os, l'encéphale, le foie et la loge rénale.
- Le risque de récidive est le plus fort durant les 5 années qui suivent la chirurgie.
- L'évaluation clinique (interrogatoire, examen clinique et bilan biologique) et les examens radiologiques périodiques (scanner thoracique et scanner abdominal) sont les pierres angulaires de la surveillance postopératoire.
- Les protocoles de suivi après exérèse chirurgicale les plus fréquemment utilisés sont fondés sur le stade T, car ce dernier est le facteur prédictif de récidive le plus significatif.
- Les patients après traitement mini-invasif, comme la cryothérapie ou le traitement par radiofréquence, nécessitent une surveillance plus intensive, car aucune donnée à long terme n'est actuellement disponible.

5 références clés

- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA *et al.* (2003) Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am 30: 843-52
- Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K *et al.* (2004) Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. J Urol 172: 58-62

www.lemanip.com

- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT *et al.* (2005) Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. J Urol 174: 466-72
- Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA *et al.* (2006) Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. J Clin Oncol 24: 3101-6
- Antonelli A, Cozzoli A, Zani D *et al.* (2007) The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. BJU Int 99: 296-300

Suivi du cancer du rein : les enjeux

Les carcinomes à cellules rénales (CCR) représentent environ 3 % de l'ensemble des cancers de l'adulte. Le diagnostic de CCR est porté dans le monde chez environ 200 000 personnes tous les ans et 100 000 personnes environ en meurent (1). L'incidence du CCR a augmenté régulièrement durant les dernières décennies, principalement par le fait de la diffusion de plus en plus répandue des techniques d'imagerie abdominale, comme l'échographie et le scanner (2).

Environ 20 à 30 % des patients actuellement diagnostiqués présentent une maladie métastatique et environ 20 à 30 % des patients qui bénéficient d'une chirurgie d'exérèse potentiellement curative pour des CCR localisés (non métastatiques) développeront une récidive (3). Malgré les progrès des traitements systémiques et des thérapies ciblées, le CCR métastatique reste une maladie incurable pour la majorité des patients.

Comme pour d'autres cancers, un juste milieu doit être trouvé dans les stratégies de suivi pour identifier le plus tôt possible les récidives locales et les stades curables, tout en évitant les suivis excessivement lourds, source, pour les patients, d'une anxiété et de charges de temps et de moyens injustifiés. La détection précoce et le traitement agressif des récidives tumorales offrent au patient les meilleures chances de survie à long terme, puisque aucune approche adjuvante efficace n'est actuellement disponible (4-8). Détectés précocement, certains patients pourront se voir proposer une chirurgie de sauvetage qui semble améliorer la survie : un taux de survie à 5 ans entre 25 et 60 % a ainsi été rapporté chez des patients sélectionnés après résection de métastases (9-12). Pour les autres patients, l'introduction le plus tôt possible d'un traitement systémique en présence d'une maladie paucisymptomatique et d'un bon *performance status* peut également déboucher sur une probabilité de réponse plus importante et donc sur des résultats plus favorables (13-15).

Ainsi, les objectifs d'un suivi après traitement d'un CCR localisé peuvent être résumés comme suit (16) :

www.lemanip.com
www.lemanip.com

– identifier précocement les récidives, c'est-à-dire quand elles sont encore accessibles à un traitement chirurgical, ou quand elles ont une probabilité supérieure de réponse à un traitement systémique ;
– préserver la fonction rénale ;
– favoriser l'utilisation des protocoles « sur mesure », adaptés à chaque patient, tout en évitant les stratégies inutilement lourdes, qui augmentent l'anxiété du patient et le coût du suivi.

Dans ce but, nous avons revu les stratégies actuelles de suivi après traitement d'un CCR localisé. Il doit être noté que les données présentées ici atteignent un niveau de preuve III/B. À ce jour, aucune étude prospective ou randomisée sur cet important sujet n'est disponible ou prévue.

Comment et où détecter les récidives ?

Il a été montré que le CCR localisé peut récidiver dans quasiment tous les organes du corps, mais plus volontiers dans les poumons, les os, l'encéphale, le foie et la loge rénale. En général, l'interrogatoire, l'examen clinique, les examens biologiques et l'imagerie sont les pierres angulaires de la surveillance postopératoire. Les examens biologiques devraient inclure une calcémie, un bilan hépatique avec les phosphatases alcalines, une créatininémie et un ionogramme sanguin.

Poumons

Les poumons représentent le site de métastase le plus fréquent après néphrectomie, leur incidence allant de 29 à 54 % (17-20). La plupart de ces métastases sont découvertes lors d'imagerie thoracique systématique chez des patients asymptomatiques, bien qu'une série rapporte que plus de 70 % de ces patients présentaient des symptômes comme une toux, une dyspnée, une douleur thoracique, une hémoptysie ou une perte de poids (17, 19, 20). Parce que le thorax est le site de récidive le plus fréquent et parce que des données, bien que limitées, montrent que les métastasectomies peuvent améliorer la survie à long terme (11), la surveillance systématique du thorax est extrêmement importante. Pour cette dernière, un interrogatoire, un examen clinique et une évaluation radiographique du thorax (radiographie thoracique ou scanner thoracique) sont recommandés.

Os

Les métastases osseuses représentent le deuxième site le plus fréquent de récidive de CCR, avec une fréquence qui se situe entre 16 et 27 % de l'ensemble des récidives (17-20). Les métastases osseuses de CCR sont généralement symptomatiques, cliniquement par des douleurs locales ou biologiquement par des taux anormaux de phosphatases alcalines et de calcémies. Comme il a été montré par Shvarts *et al.* (21), un *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) altéré est

www.lemanip.com
www.lemanip.com

également un facteur prédictif de métastases osseuses. Ainsi, dans cette étude, seulement 1 % des patients avec un ECOG PS de 0 avaient des métastases osseuses. Comme le traitement des métastases osseuses de CCR est habituellement palliatif, une surveillance par scintigraphie osseuse n'est pas recommandée pour détecter les métastases osseuses asymptomatiques, mais plutôt pour confirmer la présence de métastases osseuses suspectées cliniquement ou biologiquement.

Encéphale

Les métastases cérébrales ne sont présentes que chez 2 à 10 % des patients porteurs d'un CCR en récidive (17-20). Plus de 90 % des patients atteints de métastases cérébrales souffrent de symptômes comme des céphalées, une confusion, une désorientation, des comportements anormaux ou une crise d'épilepsie. Les métastases cérébrales sont fréquemment accompagnées par d'autres localisations métastatiques (23, 24). Vu la faible incidence des métastases cérébrales dans les CCR en récidive, leur présentation très fréquemment symptomatique et leur prise en charge palliative, une surveillance active de l'encéphale n'est pas réalisée en routine dans la plupart des institutions. Cependant, parce que certains traitements systémiques présentent une toxicité pour le système nerveux central et que leur utilisation est limitée en cas de métastase cérébrale, il est justifié de réaliser une évaluation radiologique complémentaire de l'encéphale chez les patients présentant d'autres sites métastatiques.

Foie

L'incidence rapportée des métastases hépatiques est d'environ 1 à 7 % (17-20). Elles sont de pronostic très péjoratif. Les études montrent que 90 % des patients porteurs de métastases hépatiques sont identifiés par des symptômes cliniques ou par des bilans hépatiques perturbés (19, 20). Comme une résection complète d'une métastase hépatique semble améliorer la survie (12), un interrogatoire, un examen clinique, un bilan hépatique et une surveillance par scanner abdominal devraient être réalisés dans tous les suivis de CCR.

Loge rénale/récidive locale

Une récidive locale peut résulter d'une maladie métastatique de la surrénale, d'une résection incomplète d'adénopathies pathologiques, ou d'une résection inadéquate de la tumeur primitive. Les taux de récidives locales après néphrectomie varient considérablement, entre 5 et 27 %, selon la sélection préalable des patients, vu que certaines cohortes incluent un grand nombre de patients avec des maladies localement évoluées ou métastatiques ganglionnaires (25-27). Itano *et al.* (28) ont suivi une cohorte de 1 737 patients ayant bénéficié d'une néphrectomie pour CCR localisé et ont trouvé une récidive locale isolée uniquement chez 1,8 % de leurs patients à 5 ans. Le diagnostic de récidive locale a été découvert chez 60 % des patients sur des symptômes

www.lemanip.com
www.lemanip.com

comme une douleur, une hématurie, une distension abdominale ou une perte de poids. Étant donné que 40 % des récidives dans la loge rénale sont asymptomatiques, que la résection chirurgicale complète d'une récidive locale isolée donne des taux de survie à 5 ans supérieurs à 50 % (28), et qu'une récidive en fosse lombaire est peu susceptible d'être laissée en place si elle devient symptomatique, une surveillance par scanner abdominal devrait faire partie intégrante de toute stratégie de suivi.

La néphrectomie partielle n'augmente pas le risque de récidive locale (29) ; il n'est donc pas recommandé de stratégies de suivi différentes pour les tumeurs entièrement réséquées chez les patients porteurs d'un CCR pT1 ou pT2. En revanche, chez les patients porteurs d'un CCR pT3 opérés par néphrectomie partielle, une imagerie abdominale supplémentaire tous les 6 mois pendant les trois premières années a été suggérée (16).

Sur la base de ces données, une surveillance du thorax et de l'abdomen est recommandée après chirurgie pour la plupart des auteurs. À l'inverse, une détection et un traitement précoce des métastases osseuses et cérébrales n'améliorant pas la survie, une surveillance active de ces sites n'est donc pas recommandée.

Protocoles de suivi

Durée du suivi

Les protocoles de suivi doivent prendre en compte non seulement les sites de métastases les plus fréquents, mais également le délai moyen d'apparition des récidives. Comme pour la plupart des tumeurs solides, le risque de rechute est le plus fort dans les 5 années qui suivent la chirurgie. Nos propres données, de l'UCLA, démontrent que, globalement, 60 % des patients récidivent dans les 2 ans, 70 % dans les 3 ans, 80 % dans les 4 ans et 85 % dans les 5 ans qui suivent la néphrectomie (fig. 1). Cela est corroboré par les données d'autres études (17, 20). La plupart des stratégies sont donc conçues pour les 5 premières années après chirurgie. Cependant, il est bien connu que le CCR peut récidiver après 5 ans, et que les métastases tardives sont fréquemment uniques et qu'elles peuvent donc être accessibles à un traitement agressif, dans un but curatif.

Protocoles

Idéalement, le rythme du suivi devrait être fondé sur l'histoire naturelle des récidives. Auparavant, la majorité des cliniciens suivaient tous leurs patients selon le même plan général, sans tenir compte du stade tumoral, du grade tumoral ou d'autres facteurs influençant le risque de récidive tumorale. En 1994, Montie (30) avait recommandé un protocole de suivi standard de 5 ans pour les patients opérés d'une néphrectomie élargie pour CCR. Ces premières recommandations appliquaient des protocoles identiques

www.lemanip.com
www.lemanip.com

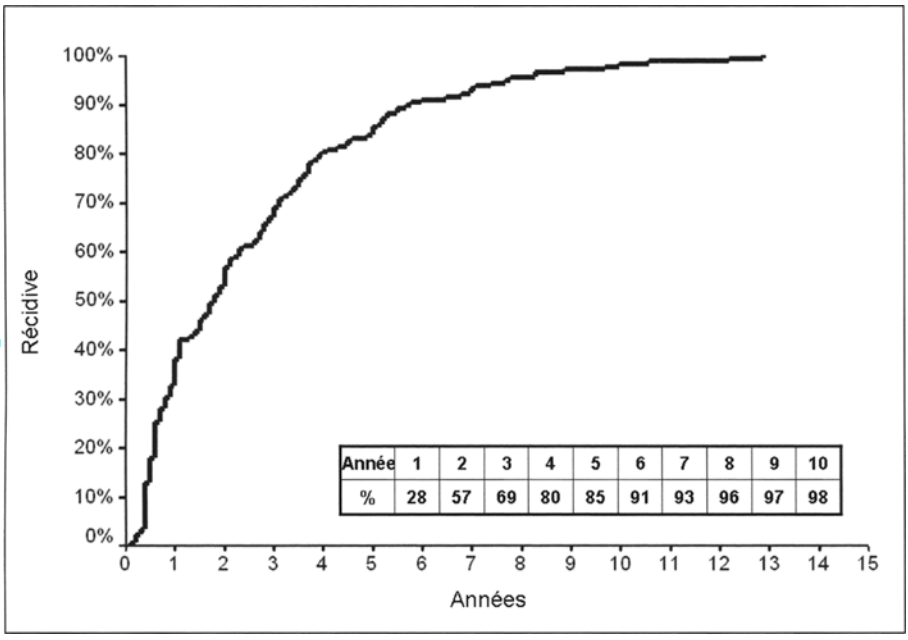


Fig. 1 - Courbe de Kaplan-Meier pour les patients développant des récidives après néphrectomie élargie ou partielle pour CCR localisé à UCLA. 85 % des patients développent leur récidive dans les 5 ans après chirurgie.

pour tous les patients. Montie a admis ultérieurement que chaque patient avait un risque de récidive différent et qu'il semblait nécessaire de trier les patients selon des critères médicaux. Les recommandations initiales de Montie incluaient un examen clinique standard, des examens biologiques (calcémie, bilan hépatique dont les phosphatases alcalines) et une radiographie pulmonaire tous les 6 mois pendant 5 ans. Une imagerie abdominale était recommandée à 1 an, 2 ans et 4 ans.

Le stade anatomopathologique T a été montré comme étant le facteur pronostique le plus discriminant après chirurgie d'exérèse pour un CCR localisé (3). En effet, l'incidence des récidives augmente parallèlement avec l'augmentation du stade T (17-20). De plus, le stade T a montré une relation inverse avec la rapidité de survenue des récidives tumorales après néphrectomie ; avec les tumeurs T1 récidivant habituellement entre 35 et 45 mois, les tumeurs T2 récidivant entre 25 et 32 mois, et les tumeurs T3 récidivant entre 14 et 22 mois (17, 19, 20, 31). Ces données sont en faveur d'un protocole de surveillance fondé sur le stade T durant les 5 années qui suivent la néphrectomie.

Protocoles fondés sur le stade T (tableau I) (fig. 2)

Pour les CCR T1, Sandock *et al.* (20) ont recommandé uniquement un interrogatoire et un examen clinique périodiques, car aucune récidive n'était apparue dans leur cohorte de 19 patients atteints de tumeur de stade T1 (selon le stade T de la classification TNM

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau I - Données provenant de protocoles de suivi après chirurgie d'exérèse fondés sur le stade T.

	Mois postopératoire	3	6	12	18	24	30	36	48	60
T1	Sandock *et al.*, 1995 [a]									
	Interrogatoire et examen clinique	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Bilan biologique	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Radiographie pulmonaire	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Levy *et al.*, 1998									
	Interrogatoire et examen clinique	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Bilan biologique	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ljungberg *et al.*, 1999									
	Interrogatoire et examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Bilan biologique	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Uzzo and Novick, 2003									
	Interrogatoire et examen clinique	-	-	x	-	x	-	-	x	x
	Bilan biologique	-	-	x	-	x	-	-	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Stephenson *et al.*, 2004									
	Interrogatoire et examen clinique	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Bilan biologique	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T2	Sandock *et al.*, 1995 [a]									
	Interrogatoire et examen clinique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Bilan biologique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Levy *et al.*, 1998									
	Interrogatoire et examen clinique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Bilan biologique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	x	-	-	-	x
	Ljungberg *et al.*, 1999									
	Interrogatoire et examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Bilan biologique	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Uzzo and Novick, 2003									
	Interrogatoire et examen clinique	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Bilan biologique	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	x	-	-	x	-
	Stephenson *et al.*, 2004									
	Interrogatoire et examen clinique	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Bilan biologique	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	-	x	-	x	-	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-

www.lemanip.com
www.lemanip.com

	Mois postopératoire	3	6	12	18	24	30	36	48	60
T3	Sandock *et al.*, 1995 [a]									
	Interrogatoire et examen clinique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Bilan biologique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Levy *et al.*, 1998									
	Interrogatoire et examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Bilan biologique	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	x	-	-	-	x
	Ljungberg *et al.*, 1999									
	Interrogatoire et examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Bilan biologique	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Uzzo and Novick, 2003									
	Interrogatoire et examen clinique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Bilan biologique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Scanner abdominal	-	-	x	-	-	-	x	-	x
	Stephenson *et al.*, 2004									
	Interrogatoire et examen clinique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Bilan biologique	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Radiographie pulmonaire	-	x	x	x	x	x	x	x	x
	Scanner abdominal	-	x	x	-	x	-	x	-	x

Stade T selon la classification TNM de 1992

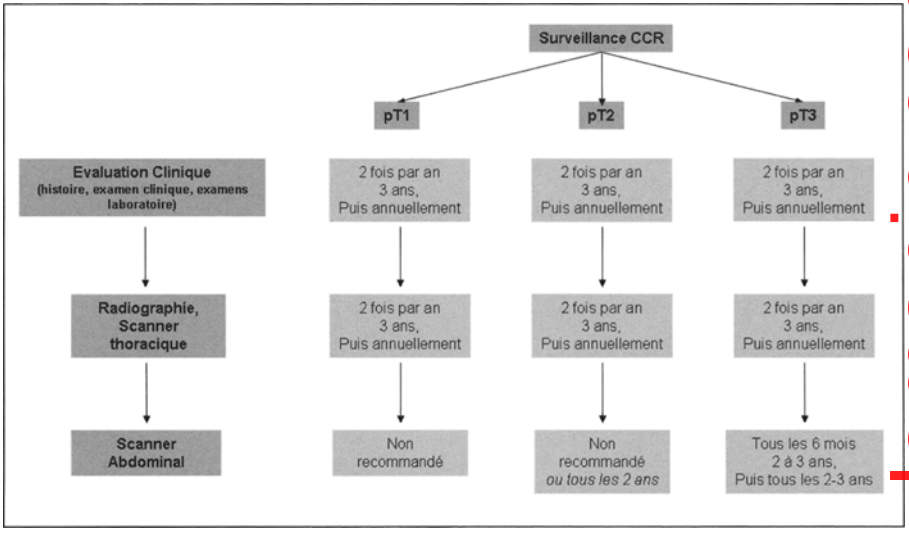


Fig. 2 - Algorithme de surveillance de CCR après exérèse chirurgicale selon les protocoles classiques de surveillance fondés sur le stade T.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

de 1987, soit ≤ 2,5 cm). Levy *et al.* (19) ont analysé une cohorte de 113 patients ayant bénéficié d'une néphrectomie élargie pour des tumeurs de stade T1 au MD Anderson Cancer Center et ont observé un taux de récidives de 7 %. Dans ce sous-groupe, 50 % des patients présentaient des métastases pulmonaires asymptomatiques. En se fondant sur ces observations, ils ont recommandé un suivi consistant en une surveillance annuelle par un interrogatoire, un examen clinique, un bilan biologique et une radiographie pulmonaire. Dans une étude de Ljungberg *et al.* (17), les tumeurs T1 de moins de 5 cm et celles de plus de 5 cm avec un ADN diploïde n'ont pas récidivé. Aucun suivi n'était donc recommandé pour ces patients. Pour les patients avec une tumeur T1 de plus de 5 cm avec un ADN aneuploïde ou dont la ploïdie est inconnue, il était suggéré de réaliser une surveillance fondée sur une série d'interrogatoires, d'examens cliniques, de radiographies pulmonaires et d'examens biologiques à réaliser tous les 6 mois pendant 5 ans. Dans tous les protocoles de surveillance de CCR T1 après néphrectomie, aucune surveillance abdominale n'a été recommandée.

Pour les CCR T2, un taux de récidives de 16 à 26 % a été rapporté (19, 20, 31). La plupart des protocoles de surveillance recommandent de réaliser un examen clinique de routine, un bilan biologique et une radiographie pulmonaire tous les 6 mois pendant les trois premières années, puis tous les ans ensuite. L'intérêt du scanner varie selon les différents auteurs. Uzzo et Novick (16) et Levy *et al.* (19) recommandent la réalisation d'un scanner abdominal à 2 ans et à 4 ou 5 ans, respectivement, alors que Sandock *et al.* (20) et Ljungberg *et al.* (20) réservent l'imagerie uniquement en cas de suspicion clinique ou biologique de métastase.

Les CCR T3 ont un risque substantiellement plus élevé de récidive, aux environs de 33 à 43 % (31). Malgré ce taux élevé, plusieurs recommandations de suivi n'ont pas encouragé une surveillance plus agressive. Sandock *et al.* (20) avaient ainsi recommandé une surveillance identique à celle des tumeurs T2. Levy *et al.* (19) ont, quant à eux, recommandé de commencer la surveillance 3 mois après la chirurgie, car 26 % des patients avaient leur récidive découverte dans les 6 premiers mois. Leur protocole ultérieur était ensuite identique à celui publié pour les T2. Le protocole proposé par Ljungberg *et al.* (17) était également identique aux recommandations pour les T2, avec en plus un scanner abdominal à 6 et à 12 mois. Sephenson *et al.* (31) ont proposé une surveillance plus aggressive. Leur postulat de départ était qu'une surveillance agressive pourrait identifier plus tôt les récidives abdominales, à des stades encore accessibles au traitement. Leurs recommandations incluaient un scanner abdominal à 6, 12, 24 et 36 mois.

Les protocoles de suivi pour les patients atteints de CCR T4 ont, pour leur part, été peu étudiés. La plupart des études montrent que les patients atteints d'un T4 récidivent quasiment tous après néphrectomie (32) et donc qu'une surveillance agressive devrait être réalisée.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Protocoles utilisant des systèmes de stadification intégrés

Les systèmes de stadification intégrés ont pris une place de plus en plus importante dans la conception des protocoles de surveillance, car les récidives ne dépendent pas uniquement du stade tumoral, mais également du grade, du performance status, et d'autres variables cliniques et anatomopathologiques (3). Le système de stadification intégré de l'université de Californie (UISS) combine le stade TNM, le grade de Fuhrman et le performance status, classant ainsi les patients en trois groupes de risque différent (tableau IIA). Lam *et al.* (33) ont étudié une cohorte de 519 patients avec CCR localisé et qui ont bénéficié d'une néphrectomie. Le regroupement des patients selon les catégories de l'UISS a montré que les groupes de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque avaient une survie à 5 ans respectivement de 90, 62 et 42 % respectivement. Fondé sur ces observations, un protocole de surveillance postopératoire a été développé (tableau IIB).

Récemment, Antonelli *et al.* (34) ont proposé un protocole de surveillance fondé sur l'UISS à partir de leur expérience unicentrique de 814 patients ayant subi une chirurgie pour CCR localisé (tableau IIC). Une récidive a été détectée chez 193 patients (23,7 %). Fait important, le suivi pour tous les groupes dépassait 5 ans. Après 10 ans, le suivi se limitait à une imagerie abdominale car quasiment toutes les récidives sont survenues sur le rein controlatéral.

Stratégies de suivi après thérapies mini-invasives

Les stratégies de suivi décrites ci-dessus devraient être appliquées uniquement aux tumeurs traitées par chirurgie d'exérèse. Le manque de données à long terme sur les résultats des traitements mini-invasifs, comme la cryothérapie et l'ablation par radiofréquence, préconise que les patients bénéficiant de ces traitements, actuellement en évaluation, soient soumis à un suivi plus intense, pour les récidives locales et à distance, que ce que l'on serait amené à proposer au vu des données disponibles sur leur tumeur.

Après cryothérapie, Gill *et al.* (35) ont suivi leurs patients par des IRM sans et avec injection de gadolinium au premier jour postopératoire, puis à 1, 3, 6, 12, 18 et 24 mois, puis tous les ans. Une radiographie pulmonaire et un dosage de la créatininémie ont été réalisés tous les 6 mois ou tous les ans. Une biopsie sous scanner de la tumeur traitée par cryothérapie a été réalisée à 6 mois du traitement pour analyse anatomopathologique. Après cryothérapie, les tumeurs sont considérées comme complètement détruites si on ne met en évidence aucun rehaussement de la tumeur par injection intraveineuse de produit de contraste (36). Il devrait être cependant noté qu'un liseré périphérique est habituel pendant 1 à 3 mois après l'intervention et qu'il régresse habituellement lors du suivi ultérieur (37). De plus, la taille de la lésion traitée par cryothérapie peut varier à 1 mois postopératoire, mais elle diminue généralement avec le temps (37).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau II - A. Le *University of California Integrated Staging System* (UISS) sépare les patients atteints de CCR localisé (N0M0) en trois groupes de risque différents. B. Protocoles de surveillance fondés sur le UISS selon les données de Lam *et al.* C. Protocoles de surveillance fondés sur le UISS selon les données de Antonelli *et al.*

A

Stade	**1**			**2**	**3**			**4**
Grade	**1-2**		**3-4**	⇩	**1**	**≤ 1**		⇩
ECOG PS	**0**	**≥ 1**	**Tous**		**Tous**	**0**	**≥ 1**	
Risque	**Bas**	**Intermédiaire**					**Élevé**	

B

	3	**6**	**12**	**18**	**24**	**30**	**36**	**48**	**60**	**84**	**108**
Bas risque											
Histoire clinique			x		x		x	x	x		
Examens laboratoire [a]			x		x		x	x	x		
Scanner thoracique			x		x		x	x	x		
Scanner abdominal											
Risque intermédiaire											
Histoire et examen clinique		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Examens laboratoire [a]		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Scanner thoracique		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Scanner abdominal			x				x		x	x	x
Haut-risque											
Histoire et examen clinique		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Examens laboratoire [a]		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Scanner thoracique		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Scanner abdominal		x	x	x	x		x	x	x	x	x
Extension ganglionnaire											
Histoire et examen clinique	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Examens laboratoire [a]	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Scanner thoracique	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Scanner abdominal	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x

a : incluant une NFS, un ionogramme et un bilan hépathique.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Gratuittement

www.lemanip.com

Radiologie et imagerie medicale

Livres,memoires,rapport de stage,courses,radiologie conventionnelle,Scanner,TDM,IRM,Scintigraphie, Medecine nucleaire,Radiotherapie,Radiologie Interventionnelle,Oncologie,Clichees,Cas interpretes,exposes,medecine

https://www.lemanip.com/

www.lemanip.com

C

	Période postopératoire (en années)		
	0-5	**6-10**	**> 10**
Risque bas	Imagerie thoracique tous les 30 mois	Imagerie thoracique et abdominale	Imagerie abdominale
	Imagerie abdominale tous les ans	Tous les 30 mois	Tous les 5 ans
Risque intermédiaire	Imagerie thoracique et abdominale	Imagerie thoracique tous les ans	Imagerie abdominale
	Tous les 6 mois	Imagerie abdominale tous les 30 mois	Tous les 5 ans
Haut risque	Imagerie thoracique et abdominale	Imagerie thoracique et abdominale	Imagerie abdominale
	Tous les 6 mois	Tous les ans	Tous les 5 ans

Après traitement par radiofréquence, un scanner ou une IRM abdominale avec et sans injection intraveineuse de produit de contraste sont recommandés à 1, 3 et 6 mois en postopératoire, et ensuite tous les 6 à 12 mois (38, 39). Le rehaussement d'une partie de la tumeur est considéré comme étant le signe d'un tissu tumoral résiduel viable, alors que l'absence de rehaussement est considérée comme synonyme de nécrose tumorale et signifie donc que le traitement est complet. De plus, les zones traitées devraient diminuer en taille avec le temps (38, 39).

Perspectives futures

On peut s'attendre à ce que des marqueurs moléculaires tels que p53 puissent compléter l'évaluation postopératoire du risque de récidive et qu'ils puissent permettre à l'avenir des stratégies de suivie encore plus « sur mesure ». Dans une série récente, Shvarts *et al.* (40) ont étudié une cohorte de 193 patients consécutifs atteints de CCR localisé et ont évalué la valeur prédictive de la taille tumorale, du stade T, du grade nucléaire, de l'ECOG *performance status* et de marqueurs moléculaires comme CAIX, CAXII, Ki67, gelsolin, p53, EpCAM, PTEN et vimentine. En analyse multivariée, l'expression de p53, l'ECOG *performance status* et le stade T se sont révélés être des facteurs prédictifs significatifs de survie sans récidive, et p53 a été le facteur prédictif de récidive tumorale le plus puissant. À l'avenir, les protocoles de surveillance pourraient intégrer de tels marqueurs moléculaires et permettre une surveillance postopératoire plus individualisée.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Références

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* (2005) Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55: 74-108
2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL *et al.* (1999) Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 281: 1628-31
3. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J *et al.* (2002) Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20: 4559-66
4. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U *et al.* (2005) Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: Results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 92: 843-6
5. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ *et al.* (2003) Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol 21: 3133-40
6. Messing EM, Manola J, Wilding G *et al.* (2003) Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol 21: 1214-22
7. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G *et al.* (1987) Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. J Urol 138: 1379-81
8. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M *et al.* (2001) Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. J Clin Oncol 19: 425-31
9. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C *et al.* (1998) Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 16: 2261-6
10. Tanguay S, Pisters LL, Lawrence DD *et al.* (1996) Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. J Urol 155: 26-9
11. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW *et al.* (2002) Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. Ann Thorac Surg 73: 1082-7
12. Vogl UM, Zehetgruber H, Dominkus M *et al.* (2006) Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma: metastasectomy as independent prognostic variable. Br J Cancer 95: 691-8
13. Choueiri TK, Rini BI, Garcia JA *et al.* (2007) Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 18: 249-55
14. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA *et al.* (2006) Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. J Clin Oncol 24: 3101-6
15. Negrier S, Escudier B, Gomez F *et al.* (2002) Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunotherapie. Ann Oncol 13: 1460-8
16. Uzzo RG, Novick AC (2003) Surveillance strategies following surgery for renal cell carcinoma. In: Belldegrun A, Ritchie AWS, Figlin RA (eds). Renal and adrenal tumors: biology and management. Oxford University Press, New York, p 324-30

www.lemanip.com
www.lemanip.com

17. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T *et al.* (1999) Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. BJU Int 84: 405-11
18. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC (1997) Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. J Urol 157: 2067-70
19. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA *et al.* (1998) Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. J Urol 159: 1163-7
20. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI (1995) A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. J Urol 154: 28-31
21. Shvarts O, Lam JS, Kim HL *et al.* (2004) Eastern Cooperative Oncology Group performance status predicts bone metastasis in patients presenting with renal cell carcinoma: implication for preoperative bone scans. J Urol 172: 867-70
22. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA *et al.* (2003) Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am 30: 843-52
23. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC *et al.* (1998) Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. Cancer 83: 344-53
24. Hoshi S, Jokura H, Nakamura H *et al.* (2002) Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. Int J Urol 9: 618-25
25. Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ *et al.* (1994) Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. J Clin Oncol 12: 206-12
26. Parienty RA, Richard F, Pradel J *et al.* (1984) Local recurrence after nephrectomy for primary renal cancer: computerized tomography recognition. J Urol 132: 246-9
27. Sease WC, Belis JA (1986) Computerized tomography in the early postoperative management of renal cell carcinoma. J Urol 136: 792-4
28. Itano NB, Blute ML, Spotts B *et al.* (2000) Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. J Urol 164: 322-5
29. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS *et al.* (2004) Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol 171: 2181-5
30. Montie JE (1994) Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 21: 589-92
31. Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K *et al.* (2004) Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. J Urol 172: 58-62
32. Motzer RJ, Russo P (2000) Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 163: 408-17
33. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT *et al.* (2005) Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. J Urol 174: 466-72
34. Antonelli A, Cozzoli A, Zani D *et al.* (2007) The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. BJU Int 99: 296-300
35. Gill IS, Remer EM, Hasan WA *et al.* (2005) Renal cryoablation: outcome at 3 years. J Urol 173: 1903-7
36. Silverman SG, Tuncali K, van Sonnenberg E *et al.* (2005) Renal tumors: MR imaging-guided percutaneous cryotherapy--initial experience in 23 patients. Radiology 236: 716-24

www.lemanip.com
www.lemanip.com

37. Bolte SL, Ankem MK, Moon TD *et al.* (2006) Magnetic resonance imaging findings after laparoscopic renal cryoablation. Urology 67: 485-9
38. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS *et al.* (2005) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. AJR Am J Roentgenol 185: 64-71
39. McDougal WS (2007) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. BJU Int 99: 1271-2
40. Shvarts O, Seligson D, Lam J *et al.* (2005) p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma. J Urol 173: 725-8
41. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P *et al.* (2007) A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol 51: 1490-501

www.lemanip.com

www.lemanip.com

Reste-t-il une place pour l'immunothérapie dans la prise en charge des stades métastasiques ?

Sylvie Négrier

Objectifs pédagogiques

- Connaître le rationnel d'utilisation de la modulation du système immunitaire
- Connaître les différents protocoles d'immunothérapie
- Connaître les résultats des essais randomisés

Points importants

- L'interféron est la seule molécule d'immunothérapie pour laquelle un gain de survie ait été démontré vis-à-vis d'un *placebo*.
- L'immunothérapie est le seul traitement médical ayant permis d'obtenir à ce jour des rémissions prolongées de la maladie métastatique…
  … mais ces rémissons sont obtenues chez un pourcentage très faible de patients appartenant au groupe de pronostic favorable.
- L'association de l'immunothérapie aux thérapies ciblées, notamment antiangiogéniques, est en cours d'évaluation.

Références clés

- Négrier S, Escudier B, Lasset C *et al.* (1998) Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunothérapie. N Engl J Med 338: 1272-8
- Négrier S, Escudier B, Gomez F *et al.* (2002) Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. Ann Oncol 13: 1460-8
- Négrier S, Pérol D, Ravaud A *et al.* (2007) Medroxyprogesterone, Interferon alpha-2a, Interleukin 2 or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis. Results of a randomized controlled trial. Cancer (in press)

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Pendant environ 20 ans, l'immunothérapie a représenté la seule option thérapeutique pour les patients porteurs de cancer du rein métastatique, et il y a différentes raisons pour expliquer cette particularité :

- la première est à l'évidence la résistance spontanée des tumeurs du rein pour la chimiothérapie (1, 2) ;
- la deuxième raison est fondée sur des observations cliniques et des études mettant en avant le rôle du système immunitaire dans le contrôle tumoral.

Les premières observations qui ont fait évoquer le rôle du système immunitaire sont essentiellement l'observation de régression spontanée prouvée de métastases dans la plupart des cas suite à une néphrectomie (3-5). Au-delà de ces régressions spontanées qui ne s'expliquent pas en dehors de l'intervention du système immunitaire, deux types d'approche thérapeutique ont permis de conforter cette hypothèse.

La première est l'utilisation de l'interleukine 2, qui est un puissant activateur du système immunitaire, et en particulier des lymphocytes, mais qui est dénuée d'action directe antitumorale. Les différentes études initiales utilisant l'interleukine 2 intraveineuse, ont permis le développement de cette cytokine à visée thérapeutique pour le cancer du rein métastatique (6).

La deuxième approche, plus récente, est celle de l'utilisation de lymphocytes allogéniques, qui a démontré la possibilité d'une réaction du greffon contre la tumeur, dont l'efficacité semble plus importante chez les patients porteurs de cancer du rein métastatique (7).

Différents modes d'immunothérapie

Historiquement, l'interleukine 2 a démontré son efficacité, et a été initialement utilisée sous forme intraveineuse en bolus à fortes doses et ce schéma était celui de l'enregistrement par la FDA aux États-Unis (6, 8). Initialement, l'interleukine-2 était d'ailleurs associée à une thérapie cellulaire (LAK ou TIL) dont l'adjonction s'est finalement révélée non primordiale lors des études ultérieures (8, 9).

En Europe, l'interleukine 2 a été tout d'abord été développée sous forme d'une perfusion continue intraveineuse, dont la toxicité paraissait moindre que les fortes doses en bolus, pour une efficacité paraissant proche en termes de taux de réponses (10, 11). Par la suite, l'utilisation de l'interleukine 2 par voie sous-cutanée s'est développée, avec l'énorme avantage de permettre un traitement ambulatoire (12). L'IL2 a fait l'objet d'un enregistrement en Europe pour la voie sous-cutanée.

Les associations de médicaments se sont ensuite développées avec un protocole largement utilisé en Europe, celui d'un groupe allemand utilisant de faibles de doses de l'association IL2 et interféron (13).

L'interféron, quant à lui, est utilisé soit seul par voie sous-cutanée, soit en association avec la vinblastine. L'intérêt de l'interféron a été établi plutôt tardivement par rapport à son utilisation, par le biais essentiellement de deux études randomisées montrant une amélioration de la survie globale de quelques mois (14, 15).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Par la suite, d'autres combinaisons ont été utilisées, telle que l'association d'IL2 sous-cutanée avec l'interféron et le 5FU, sans que l'on puisse mettre en évidence l'avantage de l'adjonction de la chimiothérapie (16).

Enfin, le Groupe français d'immunothérapie a réalisé une étude randomisée comparant l'IL2 en perfusion continue seule versus l'interféron, versus l'association des deux, qui a montré qu'il existait un doublement du taux de réponses en faveur de l'association, ainsi qu'une amélioration de la survie sans progression à 1 an, et une absence de gain en survie globale (17).

L'ensemble des études portant sur l'utilisation des cytokines (IL2 et interféron) a fait l'objet d'une méta-analyse par le groupe Cochrane en 2004 (18). Cette analyse, qui a regroupé les données de 52 études randomisées, portant ainsi sur près de 6 000 patients, mettait en évidence que le taux de réponses global était de 11,4 %, dont 2,9 % de réponses complètes. La survie moyenne médiane de cette large cohorte était de 13,3 mois.

Les conclusions de cette méta-analyse sur l'impact des cytokines étaient plutôt négatives indiquant que la plupart des déterminants de la survie étaient des paramètres liés à la maladie ou au patient plutôt qu'aux traitements.

L'impact de l'interleukine 2 n'a pas été réellement testé puisque aucune étude avec un groupe contrôle n'était disponible, et l'efficacité de l'IL2 était surtout fondée sur le taux de réponses observé de manière assez reproductible.

L'interféron pouvait être considéré, d'après le groupe Cochrane, comme une option thérapeutique chez des patients qui ont un indice de performance correct. En revanche, toutes les combinaisons n'étaient, *a priori*, pas recommandées en dehors d'essais thérapeutiques puisque aucun bénéfice en survie n'avait pu être mis en évidence.

Facteurs pronostiques

À l'occasion de la publication de l'étude Crécy sur les cytokines (17), le Groupe français d'immunothérapie a travaillé sur l'identification de facteurs pronostiques de la réponse aux cytokines.

Ces travaux ont ainsi permis d'identifier trois groupes de patients :

- un groupe de pronostic défavorable qui représentait dans cette série à peu près 25 % des patients, pour lesquels la probabilité de progression sous traitement par cytokines était supérieure à 70 %, avec une médiane de survie très limitée à 5,5 mois. Ce groupe de patients pouvait être identifié comme les patients porteurs de deux ou plus sites métastatiques, y compris des métastases hépatiques, et un délai entre le diagnostic de la tumeur rénale et les métastases inférieur à 1 an ;
- à l'opposé, un groupe de pronostic favorable, représentant environ 20 % des patients. Ces patients étaient ceux qui présentaient un seul organe métastatique. Chez eux, la probabilité de réponse aux cytokines était estimée à 37 % et ils avaient une médiane de survie autour de 25 mois.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Entre ces deux groupes, la majorité des patients est de pronostic intermédiaire (55 % des patients), avec une probabilité de réponses aux cytokines intermédiaire également, et une médiane de survie à 13 mois (17, 19).

L'attitude du Groupe français d'immunothérapie était de proposer de ne plus considérer les patients rentrant dans la catégorie de pronostic défavorable comme candidats aux cytokines et de poursuivre des études dans les deux autres groupes à travers un nouveau programme d'évaluation des cytokines appelé PERCY.

Le programme PERCY

Dans ce programme, les patients qui avaient le meilleur pronostic se voyaient proposer une association d'IL2 et d'interféron avec, soit de l'IL2 IV, soit de l'IL2 SC. La majorité des patients rentrant dans le groupe de pronostic intermédiaire pouvait participer à une étude randomisée avec un groupe contrôle, comportant de la médroxyprogestérone ou bien recevoir un traitement par interféron seul, par IL2 sous-cutanée seul, ou l'association de ces deux cytokines.

Les résultats de ces deux études ont été présentés successivement en 2005 et 2006 au congrès de l'ASCO. L'étude la plus importante concernait les patients de pronostic intermédiaire, pour lesquels l'analyse en survie ne montrait aucun avantage en faveur de l'utilisation d'IL2 ou d'interféron ou de l'association des deux, alors que ces traitements induisaient des effets secondaires et une diminution de la qualité de vie significative par rapport au groupe contrôle.

Les conclusions de cette étude ont été qu'il n'y avait pas d'intérêt à utiliser les cytokines dans ce groupe de patients, mais plutôt à proposer d'autres alternatives, tels que les nouveaux traitements notamment antiangiogéniques, et qui sont alors devenus disponibles (20).

Enfin, pour le groupe de patients au pronostic le plus favorable inclus dans l'étude randomisant l'intérêt de l'IL2 IV, les résultats n'ont pu être concluants en termes de survie du fait d'un déficit de recrutement lié à deux éléments.

Tout d'abord, lorsqu'on identifie de manière prospective les patients porteurs d'un seul organe métastatique, il s'avère que ceux-ci représentent plutôt 15 % des patients porteurs de métastases de cancer du rein plutôt que 20 %. De plus, la mise à disposition à travers des essais cliniques des nouveaux médicaments potentiellement actifs a fait qu'il devenait impossible de poursuivre cette étude. Néanmoins, 155 patients ont été inclus. Le taux de réponses se situait autour de 20 % dans les deux groupes, la survie sans progression était aux environs de 6 à 7 mois dans les deux groupes, et la différence en survie globale n'était pas significative (21). Ainsi, l'utilisation de l'IL2 IV ne semble pas apporter de bénéfice majeur par rapport à l'IL2 sous-cutanée en association avec l'interféron, alors qu'il y a davantage d'effets secondaires.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

En conclusion, que peut-on retenir sur les indications de l'immunothérapie aujourd'hui ?

Clairement, seule la minorité de patients de pronostic favorable relève encore de cette indication de traitement par les cytokines, puisque ce sont parmi ces patients que les cytokines combinées ont la plus grande probabilité d'induire des réponses tumorales significatives. C'est aussi parmi ces patients que l'on retrouve ceux qui obtiennent une réponse complète avec ces traitements, dont un certain nombre sont durables à long terme.

L'immunothérapie par cytokines peut être proposée en première intention pour ce petit groupe de patients, ou bien en cas d'échec des antiangiogéniques, si le statut tumoral reste identique à savoir très bon état général et un seul organe porteur de métastases.

En ce qui concerne les associations de l'immunothérapie avec les nouvelles substances, notamment les antiangiogéniques, des essais précoces de phase I et de phase II ont été réalisés (22, 23). Néanmoins, il n'y a pas aujourd'hui d'argument majeur pour penser qu'il existe une véritable synergie entre ces deux types thérapeutiques.

Enfin, un essai d'association du temsirolimus avec l'interféron a montré qu'il n'y avait pas d'intérêt à réaliser cette association, mais une supériorité de l'utilisation du temsirolimus seul sur l'interféron seul (24).

Références

1. Lilleby W, Fossa SD (2005) Chemotherapy in metastatic renal cell cancer. World J Urol 23: 175-9
2. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D (1995) Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. Semin Oncol 22: 42-60
3. Chvetzoff G, Tannock IF (2003) Placebo effects in oncology. J Natl Cancer Inst 95: 19-29
4. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y *et al.* (1998) Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. N Engl J Med 338: 1265-71
5. Oliver RT (1998) Are cytokine responses in renal cell cancer the product of placebo effect of treatment or true biotherapy? What trials are needed now? Br J Cancer 77: 1318-20
6. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM *et al.* (1987) A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. N Engl J Med 316: 889-97
7. Childs R, Chernoff A, Contentin N *et al.* (2000) Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med 343: 750-8
8. Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M *et al.* (1995) Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 76: 824-32

www.lemanip.com
www.lemanip.com

9. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC *et al.* (1993) Prospective randomized trial of highdose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. J Natl Cancer Inst 85: 622-32
10. Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR *et al.* (1992) A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 10: 275-81
11. West WH, Tauer KW, Yannelli JR *et al.* (1987) Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. N Engl J Med 316: 898-905
12. Sleijfer DT, Janssen RA, Willemse PH *et al.* (1990) Low-dose regimen of interleukin-2 for metastatic renal carcinoma. Lancet 335: 1522-3
13. Atzpodien J, Korfer A, Franks CR *et al.* (1990) Home therapy with recombinant interleukin-2 and interferon alpha 2b in advanced human malignancies. Lancet 335: 1509-12
14. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators (1999) Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Lancet 353: 14-7
15. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M *et al.* (1999) Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. J Clin Oncol 17: 2859-67
16. Ravaud A, Audhuy B, Gomez F *et al.* (1998) Subcutaneous interleukin-2, interferon alfa-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II trial. Groupe Français d'Immunothérapie. J Clin Oncol 16: 2728-32
17. Négrier S, Escudier B, Lasset C *et al.* (1998) Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med 338: 1272-8
18. Coppin C, Porzsolt F, Awa A *et al.* (2005) Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev CD001425
19. Négrier S, Escudier B, Gomez F *et al.* (2002) Pronostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. Ann Oncol 13: 1460-8
20. Négrier S, Pérol D, Ravaud A *et al.* (2007) Medroxyprogesterone, Interferon alpha 2a, Interleukin 2 or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis. Results of a randomized controlled trial. Cancer (in press)
21. Négrier S, Pérol D, Ravaud A *et al.* (2006) In intravenous (iv) IL2 superior to subcutaneous (sc) IL2 in good prognosis patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) receiving a combination of IL2 and alpha Interferon (IFN)? Results of the prospective randomized PERCY Duo trial. ASCO Annual Meeting Proceeding, J Clin Oncol 24(18s (June 20 Suppl)), Abstr 4536
22. Gollob JA, Rathmell WK, Richmond TM *et al.* (2007) Phase II trial of sorafenib plus interferon alfa-2b as first- or second-line therapy in patients with metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 25: 3288-95
23. Ryan CW, Goldman BH, Lara PN Jr. *et al.* (2007) Sorafenib with interferon alfa-2b as first-line treatment of advanced renal carcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 25: 3296-301
24. Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 2271-81

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Quelle place pour la chirurgie en phase métastasique ?

Éric Lechevallier

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les résultats des études ayant validé le rôle de la néphrectomie en phase métastatique
- Connaître les indications et les résultats de la chirurgie des métastases
- Connaître les évolutions possibles de la stratégie chirurgicale en fonction de l'efficacité des traitements médicaux

Points importants

- Le cancer à cellules rénales (CCR) métastatique est un cancer agressif qui nécessite une approche multimodale.
- Les patients ayant un CCR métastatique doivent être classés selon leur pronostic.
- La néphrectomie doit être proposée en première intention.
- La métastasectomie est réservée à des patients sélectionnés et de pronostic favorable.
- La place des nouvelles thérapies en association avec la chirurgie reste à définir.

Références clés

- Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA (2007) Cytoreductive nephrectomy for metasttatic renal cell carcinoma: is it still imperative in the era of targeted therapy. Clin Cancer Res 13 (2suppl): 693s-96s
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J *et al.* (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 17: 2530-40
- Rini BI, Campbell SC (2007) The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. J Urol 177: 1978-84
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R *et al.* (2004) Cytoreductve nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 171: 1071-6
- Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA *et al.* (2001) Nephrectomy and interleukin-2 for metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 345: 1711-2

www.lemanip.com

Vingt à 30 % des cancers à cellules rénales (CCR) sont métastatiques au diagnostic et 20 à 40 % des patients ayant eu une néphrectomie pour un CCR localisé vont développer des métastases (1). Le pronostic des CCR métastatiques est péjoratif avec une survie médiane de 6 à 10 mois et une survie à 2 ans de 10 à 20 % (2).

Avant l'ère de l'immunothérapie, la néphrectomie en phase métastatique n'avait pas de but curateur, mais un but palliatif en cas de tumeur symptomatique, douleur, hématurie incontrôlable, syndrome paranéoplasique (polyglobulie, hypertension, hypercalcémie…). À la fin des années 1990, avec l'immunothérapie indiquée dans le CCR métastatique, le rôle de la néphrectomie a été revu. Des études randomisées ont montré que chez des patients métastatiques sélectionnés, la néphrectomie précédant l'immunothérapie apportait un bénéfice de survie par apport à l'immunothérapie seule (3, 4). L'explication de ce bénéfice dans cette indication était que l'immunothérapie était plus efficace sur un faible volume tumoral et que la néphrectomie prévenait l'apparition de nouvelles localisations métastatiques. Mais d'autres mécanismes peuvent aussi expliquer cet avantage de la néphrectomie en cas de CCR métastatique. En 2006, la validation des thérapies ciblées pour le CCR métastatique a remis en question le rôle de la néphrectomie en phase métastatique.

Si la néphrectomie est réalisée dans un but curateur, il peut aussi être logique de réaliser des métastasectomies complètes chez certains patients, dans un but curateur. La métastasectomie à but curateur ne peut cependant s'envisager que si la néphrectomie a été réalisée dans le même temps ou dans un premier temps.

Par ailleurs, Motzer a montré que les CCR métastatiques avaient des pronostics différents en fonction de certains paramètres cliniques et biologiques et a défini des groupes pronostiques (5). Même si d'autres modèles existent, les groupes pronostiques de Motzer sont les plus couramment employés.

Concept de la néphrectomie et de l'immunothérapie

Le concept de la néphrectomie pour CCR métastatique était fondé sur les rares cas (< 1 %) de régression spontanée de métastases après néphrectomie, dues à un probable mécanisme immunologique (6). Avec l'arrivée de l'immunothérapie en phase métastatique, il est apparu logique d'associer la néphrectomie au traitement par interféron ou interleukine 2. Cette immunothérapie n'ayant pas d'effet sur la tumeur primitive (7), il a été proposé de réaliser la néphrectomie avant l'immunothérapie bien que la néphrectomie première ait le désavantage de la morbidité-mortalité de la chirurgie avec un risque de retard ou d'une impossibilité de débuter le traitement médical lié directement à la chirurgie ou à une progression de la maladie. La néphrectomie première devait être réservée à des patients sélectionnés, aptes à subir la néphrectomie sans risque d'annuler le traitement systémique. Les taux rapportés de morbidité de la néphrectomie chez les patients métastatiques ont été de 1,5-11 % (8). Cependant, le taux de réponses favorables de la séquence néphrectomie-immunothérapie était de 20-40 %, avec une survie médiane de 12-20 mois (2). D'après les premières études, les taux de survies des patients métastatiques ayant eu une immunothérapie tumeur en place étaient nettement inférieurs, 4 % à 2 ans, par rapport aux patients ayant eu

www.lemanip.com
www.lemanip.com

néphrectomie-immunothérapie, 44% à 2 ans (9). Le bénéfice de la néphrectomie avant l'immunothérapie a été confirmé par deux grandes études prospectives randomisées publiées en 2001, les études SWOG-8949 et EORTC-30947 (3, 4) (tableau I). Dans ces deux études, les patients ayant eu la séquence néphrectomie-interféron · avaient une meilleure survie que les patients qui avaient eu l'interféron seul (3, 4). Dans l'étude du SWOG, les médianes de survie étaient respectivement de 11,1 et 8,1 mois et dans l'étude de l'EORTC de 17 et 7 mois (3, 4). En 2004, Flanigan a confirmé ces données dans une étude combinant ces deux études du SWOG et de l'EORTC, avec des survies globales médianes de 13,6 mois pour les patients ayant eu néphrectomie-interféron et de 7,8 mois pour ceux ayant eu interféron seul (10). Dans 95% des cas, l'interféron adjuvant a pu être réalisé, avec une médiane de 19 jours post-opératoires.

Dans ces deux études, les bénéfices de survie étaient dépendants du «*performance status*», mais indépendants du site métastatique alors que, plus récemment, Han a montré une meilleure réponse chez les patients qui avaient un seul site métastatique (11). Mais ce paramètre n'avait pas été étudié dans les deux études du SWOG et de l'EORTC. Une des critiques de ces études était que l'interféron n'était pas un traitement très efficace contre le CCR. À partir des données de l'étude du SWOG 8949, Pantuck, en 2001, a montré qu'avec la séquence néphrectomie-IL2, la médiane de survie était de 16,7 mois, de 12 mois pour les patients ayant eu la séquence néphrectomie-interféron et de 8 mois pour les patients ayant eu de l'interféron seul (12). La survie à 5 ans était de 19,6% pour les patients ayant de l'IL2 et de 10% pour ceux ayant eu de l'interféron (12).

Les patients qui étaient au mieux sélectionnés pour la néphrectomie avant l'immunothérapie étaient des patients avec un bon «*performance status*», une tumeur résécable qui représentait la majorité de la masse tumorale, sans progression extrarénale rapide et sans comorbidité majeure (7).

Les mécanismes expliquant le bénéfice de la néphrectomie en association à l'immunothérapie en phase métastatique ne sont pas clairement établis : effet additif ou synergique, amélioration du «*performance status*» du patient, réduction de la masse tumorale, suppression de facteurs de croissance tumoraux (VEGF), de cytokines

Tableau I - Essais randomisés montrant le bénéfice de la néphrectomie.

	SWOG-8949 (3)	**EORTC-30947 (4)**	**Flanigan (10)**
Patients	246	85	331
% réponse : – néphrectomie-IFN – IFN seul	 3,6 3,3	 19 12	 6,9 5,7 (p = 0,60)
Survie globale (mois) : – néphrectomie-IFN – IFN seul *p*	 11,1 8,1 0,05	 17 7 0,03	 13,6 7,8 0,002

www.lemanip.com
www.lemanip.com

immunosuppressives, de molécules proangiogéniques (VEGF, PDGF), immunomodulation sur les cellules dendritiques ou les lymphocytes T *helper*, suppression de la source de nouvelles localisations métastatiques (7)… Il est probable qu'il existe, grâce à certains de ces facteurs, un état d'équilibre entre la tumeur primitive et les métastases. La néphrectomie va rompre cet équilibre et peut induire un ralentissement de croissance des métastases ou une plus grande sensibilité à un traitement systémique, mais peut aussi induire, au contraire, une croissance accélérée ou une résistance aux traitements des sites métastatiques.

Néphrectomie à l'ère des thérapies ciblées

En 2006, des inhibiteurs de multikinases, le sunitinib, le sorafenib, puis, en 2007, le temsirolimus, inhibiteur des m-TOR et le bevacizumab, anti-VEGF, sont devenus des agents indiqués pour les CCR métastatiques. Avec ces nouvelles substances, le rôle de la néphrectomie pour les RCC métastatiques est à nouveau controversé.

Deux tendances se sont formées concernant l'utilisation de ces traitements, soit après la néphrectomie soit tumeur en place, sans néphrectomie. Dans les études avec le sunitinb et le sorafenib, plus de 90 % des patients inclus avaient eu une néphrectomie et les taux de réponses étaient de près de 70 % (13, 14). Cependant, dans ces deux études, pour les quelques patients n'ayant pas eu de néphrectomie, il a été noté des réductions notables de taille radiologique de la tumeur rénale évoquant une efficacité de ces produits sur la tumeur primitive (13, 14). En outre, il est possible que la néphrectomie supprime certains agents antitumoraux, facteurs antiangiogéniques endogènes (endostatine), et favorise la croissance tumorale des sites métastatiques. Dans ces conditions, la néphrectomie pourrait avoir un rôle péjoratif et devrait être évitée ou du moins encadrée par ces nouvelles molécules.

Il n'existe pas actuellement de facteur prédictif de réponse aux nouveaux agents systémiques. Cependant, il est probable qu'un patient ayant une maladie rapidement progressive relève plus en première intention d'un traitement systémique que d'une néphrectomie.

Actuellement, il n'y a pas d'argument pour savoir si ces thérapies peuvent rendre résécable une volumineuse tumeur difficilement opérable, ou au contraire peuvent rendre la chirurgie plus difficile. En effet, après thérapie ciblée, les risques de complication pariétale ou hémorragique/thrombotique de la néphrectomie peuvent être accrus (7). Le délai entre l'arrêt du traitement et la néphrectomie n'est pas déterminé.

Il n'existe actuellement pas d'argument pour éviter, avec ces agents, la néphrectomie aux patients ayant un CCR métastatique. Si ces agents confirment leur efficacité sur la tumeur primitive, la néphrectomie risque de n'être à nouveau indiquée que pour les tumeurs symptomatiques.

Des études sont en développement pour évaluer le rôle de la néphrectomie chez les patients métastatiques soumis à ces nouveaux agents.

Dans l'attente de ces études, la néphrectomie à la phase métastatique doit être considérée en première intention avant de débuter un traitement systémique (2).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Métastasectomies

L'ablation des métastases des CCR peut être indiquée dans un but palliatif (douleur, fracture, compression....) ou curateur. La métastasectomie à but curateur ne peut être envisagée que si une néphrectomie préalable a été réalisée et si la métastasectomie peut être complète. Les patients doivent être sélectionnés et être au mieux dans le groupe de pronostic favorable de Motzer.

Le concept de la métastasectomie a été fondé sur le faible taux de réponses des sites métastatiques avec l'immunothérapie, inférieur à 15-20 % (7, 15).

Dans les séries publiées, avec des critères de sélection spécifiques différents, les taux de survies à 5 ans des patients ayant eu une métastasectomie à but curateur étaient de 35-60 % (8). Cependant, le rôle curateur de la métastasectomie est controversé avec un biais de sélection des patients en faveur de la métastasectomie. Dans ces séries, il est difficile de savoir si la survie longue est due à la métastasectomie ou à la sélection de patients de pronostic favorable. La majorité de ces études comportent peu de patients.

La localisation métastatique semble être un facteur pronostique. Les localisations pulmonaires semblent plus favorables que les localisations secondaires cérébrales (16).

Récemment, Russo a rapporté 61 patients ayant eu une néphrectomie avec métastasectomie à but curateur, d'âge moyen de 60 ans (8). Quatre-vingt-dix pour cent des patients avaient un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 80 %. Soixante-douze pour cent des patients avaient un seul site métastatique et les autres deux sites. La majorité des sites métastatiques était pulmonaire ou osseuse. Le taux de morbidité périopératoire a été de 14 %. La médiane de survie a été de 30 mois (8). Dans cette série, bien que récente, la métastasectomie n'a été indiquée que chez des patients sélectionnés : néphrectomie, jeunes, un à deux sites métastatiques...

La métastasectomie ne doit être proposée qu'à des patients sélectionnés, patients jeunes (< 60 ans), avec un indice de Karnofsky de 90-100 % (ECOG 0-1), ayant eu une néphrectomie, délai d'apparition supérieur à 1 an, ayant un ou deux sites métastatiques, chirurgie techniquement complète, localisation pulmonaire, groupe de pronostic favorable de Motzer.

La place actuelle des nouveaux agents systémiques n'est pas établie pour la chirurgie des métastases, avant ou après la métastasectomie? Ces agents ont une efficacité certaine sur les métastases avec un taux de réduction de taille ou de nécrose de près de 75 % (7). Il n'y a aujourd'hui pas d'argument pour dire si la réponse dépend du nombre ou du site métastatique, ni sur la durée de réponse, ni sur l'opérabilité de la métastase après ce type de traitement. En revanche, il est probable que compte tenu du taux de réponses aux thérapies ciblées, davantage de patients auront une indication de métastasectomie, en cas de réponse.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Conclusions

La prise en charge du cancer du rein en phase métastatique doit être multimodale. La prise en charge doit être adaptée à chaque patient. Pour cela, les patients doivent être stratifiés selon les groupes pronostiques de Motzer, le nombre et les sites métastatiques, le délai d'apparition des métastases…

Dans l'attente de résultats d'études cliniques avec les nouvelles thérapies, la néphrectomie doit être considérée comme un traitement de première intention.

La métastasectomie à but curateur n'est indiquée que pour des patients sélectionnés et de pronostic favorable.

La place des nouvelles thérapies n'est pas encore définie.

Références

1. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT *et al.* (2005) Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 173: 1853-62
2. Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA (2007) Cytoreductive nephrectomy for metasttatic renal cell carcinoma: is it still imperative in the era of targeted therapy. Clin Cancer Res 13 (2 suppl): 693s-96s
3. Flanigan RC, Salmon SE, Blummenstein BA *et al.* (2001) Nephrectomy followed by interferon a-2b compared with interferon a-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 345: 1655-9
4. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H *et al.* (2001) Radical nephrectomy plus interferon-a-based immunotherapy compared with interferon a alone in metastatic rena-cell carcinoma: a randomized trial. Lancet 1358: 966-70
5. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J *et al.* (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 17: 2530-40
6. Montie JE, Stewart BH, Straffon RA *et al.* (1977) The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol 117: 272-5
7. Rini BI, Campbell SC (2007) The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. J Urol 177: 1978-84
8. Russo P, Snyder M, Vickers A *et al.* (2007) Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. TSW Urology 2: 42-52
9. Belldegrun A, Shvarts O, Figlin RA *et al.* (2000) Expanding the indications for surgery and adjuvant interleukin-2-based immunotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer J Sci Am 6: S88-92
10. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R *et al.* (2004) Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 171: 1071-6
11. Han KR, Pantuck AJ, Bui MH *et al.* (2003) Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node negative metastatci renal-cell carcinoma. Urology 61: 314-9
12. Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA *et al.* (2001) Nephrectomy and interleukin-2 for metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 345: 1711-2
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2007) Sunitinib versus inteferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 356: 115-24

www.lemanip.com
www.lemanip.com

14. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 125-34
15. Motzer RJ, Russo P (2000) Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 163: 408-17
16. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C *et al.* (1998) Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 16: 2261-66

www.lemanip.com

www.lemanip.com

Les traitements antiangiogéniques modifient-ils l'histoire naturelle de la maladie en phase métastasique ?

Damien Pouessel et Stéphane Culine

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principaux effecteurs de l'angiogenèse physiologique et tumorale
- Décrire les mécanismes moléculaires de la carcinogenèse rénale impliquant les effecteurs de l'angiogenèse
- Connaître les principes d'action des principales molécules antiangiogéniques
- Évaluer la pertinence des résultats rapportés avec les traitements antiangiogéniques dans les études randomisées et apprécier leur impact sur la prise en charge des patients

Points importants

- Les traitements antiangiogéniques modifient l'histoire naturelle du cancer du rein métastatique à cellules claires.
- L'axe VEGF/VEGF-R est considéré actuellement comme le principal effecteur de l'angiogenèse tumorale.
- Quatre molécules antiangiogéniques ciblant trois effecteurs de l'angiogenèse tumorale sont actuellement disponibles en pratique :
  - le bévacizumab, anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF ;
  - le sorafénib et le sunitinib, inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du récepteur du VEGF ;
  - le temsirolimus, inhibiteur de l'activité sérine/thréonine kinase de la protéine mTOR.
- Ces molécules ont démontré un intérêt sur la survie sans progression ou la survie globale des patients.

Références clés

- Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 125-34
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2007) Sunitinib versus interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 115-24
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* (2007) Temsirolimus, interferon-alfa or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 356: 2271-81

www.lemanip.com

La constatation historique du caractère hypervascularisé des cancers du rein à cellules claires suggérait l'existence d'une importante prolifération vasculaire. L'acquisition ultérieure des connaissances concernant les mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogenèse rénale a confirmé le rôle particulièrement important de l'angiogenèse dans le développement tumoral rénal. La preuve du concept a été récemment apportée par la démonstration d'un bénéfice clinique en situation métastatique lors de l'utilisation de molécules ciblant les effecteurs de l'angiogenèse. Dans ce chapitre, nous rappellerons les bases physiopathologiques de l'angiogenèse tumorale et les mécanismes d'action des molécules antiangiogéniques, puis nous développerons les résultats des essais cliniques ayant permis de valider l'utilisation de ces molécules dans la pratique quotidienne.

L'angiogenèse : un processus physiologique

L'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux à partir du remodelage et de l'expansion de vaisseaux préexistants. Ce mécanisme est primordial dans la mise en place de certains processus physiologiques tels que l'embryogenèse, la cicatrisation ou les cycles menstruels. Les principaux acteurs cellulaires impliqués dans l'angiogenèse sont les cellules endothéliales, les péricytes et les cellules de la matrice extracellulaire (fibroblastes, macrophages). Les différentes étapes (activation des cellules endothéliales, augmentation de la perméabilité et dilatation de l'endothélium vasculaire, dégradation de la membrane basale et détachement des péricytes, puis migration et prolifération des cellules endothéliales) sont régulées d'une part par des cytokines proangiogéniques, comme le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), le *basic fibroblast growth factor* (bFGF), le *platelet-derived growth factor* (PDGF) ou le *transforming growth factor* α (TGF-α), d'autre part par des facteurs antiangiogéniques (thrombospondine-1, angiostatine ou endostatine). Lors de l'angiogenèse physiologique, les différents facteurs antagonistes sont produits de façon à assurer un état d'équilibre.

Le VEGF paraît jouer un rôle prépondérant dans l'angiogenèse (1). Il est secrété physiologiquement par plusieurs types cellulaires (cellules musculaires lisses, kératinocytes, cellules endothéliales, péricytes, macrophages) sous cinq isoformes différentes (A, B, C, D et E). Les récepteurs du VEGF, dont il existe trois types (VEGF-R1, VEGF-R2 et VEGFR-3), sont particulièrement présents sur les cellules endothéliales. La liaison du ligand sur son récepteur déclenche l'activité tyrosine kinase de ce dernier et assure ainsi la transmission en aval du signal qui permet la migration, la prolifération et la survie des cellules endothéliales (2). À l'échelon tissulaire, le principal facteur responsable de la sécrétion de VEGF est l'hypoxie. À l'échelon moléculaire, la régulation de l'expression du VEGF est sous la dépendance d'un facteur de transcription dénommé HIF-1 (*hypoxia inducible factor*). En situation de normoxie, HIF-1 se lie à la protéine de von Hippel-Lindau (pVHL) et est dégradé par l'intermédiaire d'un complexe multiprotéique. La survenue d'une hypoxie a pour conséquence de libérer HIF-1 de son interaction avec pVHL et de lui permettre d'initier la transcription de gènes codant pour plusieurs facteurs proangiogéniques, tels VEGF,

www.lemanip.com
www.lemanip.com

PDGF, ou TGF-α. Le PDGF favorise ainsi l'angiogenèse par son action sur les péricytes riches en récepteurs au PDGF (PDGF-R). Le TGF-α est un ligand du récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGF-R). Des boucles autocrines permettent au PDGF et au TGF-α de stimuler en retour l'expression du VEGF.

Angiogenèse tumorale et carcinogenèse rénale

L'angiogenèse tumorale est un processus indispensable à la croissance de tout type tumoral (3). L'établissement d'une vascularisation de suppléance est en effet nécessaire pour assurer l'apport de l'oxygène et des nutriments aux cellules tumorales. Dans l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse, l'angiogenèse tumorale est déclenchée de façon précoce par un phénomène de *switch* angiogénique, qui correspond à la mise en place d'un déséquilibre permanent en faveur des facteurs proangiogéniques secrétés par les cellules tumorales. Les conséquences en sont une vascularisation de suppléance certes efficace, mais désorganisée, constituée de vaisseaux immatures, dilatés, dépourvus de péricyte, et dont la pérennité reste dépendante des facteurs de croissance proangiogéniques.

La carcinogenèse des cancers du rein à cellules claires a pour particularité de comporter une mutation du gène *VHL* dans 60 à 80 % des formes sporadiques. Cet événement est reconnu comme une étape précoce. L'absence de protéine pVHL fonctionnelle, par mutation biallélique du gène, conduit, selon un mécanisme similaire à celui décrit en situation d'hypoxie, à la libération de HIF-1 et donc à la transcription des facteurs de croissance proangiogéniques. Il existe donc, pour les cancers du rein, un mécanisme moléculaire propre, indépendant de l'hypoxie, déclenchant la mise en place de l'angiogenèse tumorale (4).

Ciblage de l'angiogenèse tumorale dans le cancer du rein

Généralités

À la différence des chimiothérapies classiques cytotoxiques qui interagissent directement avec les cellules tumorales, les molécules ciblant les effecteurs de l'angiogenèse agissent préférentiellement sur les cellules endothéliales. Plusieurs conséquences de ce mécanisme d'action sont attendues :

- l'obtention d'un effet plus souvent cytostatique que cytotoxique ;
- un profil de toxicité différent de celui connu pour les chimiothérapies cytotoxiques, et variable en fonction de la cible moléculaire ;
- l'absence théorique de risque d'induire des mécanismes de résistance dans les cellules tumorales ;
- la difficulté d'évaluation de la réponse tumorale selon les critères habituels (RECIST ou OMS) et donc la nécessité de développer de nouveaux outils d'imagerie fonctionnelle pour évaluer l'inhibition de l'angiogenèse.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Les deux principales cibles moléculaires sont actuellement le VEGF et son récepteur. L'inhibition d'une troisième cible, la protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*), sérine/thréonine kinase intracellulaire, a également une action antiangiogénique dans la mesure où mTOR stabilise la protéine HIF-1 et renforce donc le pouvoir transcriptionnel de ce dernier (5).

Deux types de médicaments ont été développés pour inhiber l'action des effecteurs de l'angiogenèse, les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs enzymatiques de l'activité kinase. Le haut poids moléculaire des anticorps monoclonaux n'autorise pas leur pénétration intracellulaire et limite donc leur champ d'action à des cibles extracellulaires (ligands) ou à des récepteurs membranaires. Leur administration se fait par voie intraveineuse. Les inhibiteurs enzymatiques ont un faible poids moléculaire qui permet une pénétration intracellulaire. Ils peuvent présenter une spécificité variable pour une ou plusieurs protéines kinases, ce qui leur confère un caractère mono- ou multicible. Leur administration se fait par voie orale ou intraveineuse.

Anticorps monoclonal anti-VEGF : le bévacizumab

Un anticorps monoclonal recombinant humanisé, le bévacizumab (Avastin®), a été développé pour inhiber spécifiquement les 5 isoformes circulantes de ce ligand. La fixation de l'anticorps au VEGF circulant neutralise sa liaison au VEGF-R des cellules endothéliales (6). Il est administré par voie intraveineuse toutes les 2 à 3 semaines.

Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGF-R : sorafénib et sunitinib

Ces molécules n'ont pas de spécificité absolue pour ce récepteur, mais inhibent également d'autres récepteurs à activité tyrosine kinase. Cette caractéristique leur confère en théorie, selon les cibles bloquées, d'autres propriétés qu'une activité purement antiangiogénique. Leur demi-vie courte nécessite une administration orale quotidienne. Le sorafénib (Nexavar®) se lie aux VEGF-R2 et 3, à Raf-1, au PDGF-R β, à Flt3 et au c-kit. La première activité décrite du sorafénib était celle d'inhibiteur de sérine/thréonine kinase de la protéine Raf-1 (7). Le sunitinib (Sutent®) inhibe, outre les VEGF-R 1 et 2, les PDGF-R α et β, le *stem-cell growth factor* (c-kit) et la Fms-*like* tyrosine kinase-3 (Flt3) (8). En bloquant plusieurs voies de transduction différentes, ces médicaments multicibles présentent donc l'intérêt d'avoir une action sur l'angiogenèse, mais aussi sur la prolifération cellulaire et l'apoptose.

Inhibiteur de l'activité sérine/thréonine kinase de mTOR : le temsirolimus

Le temsirolimus (Torisel®) est un dérivé de la rapamycine, molécule immunosuppressive. Il bloque l'activité sérine/thréonine kinase de mTOR. Cette inactivation se fait via la formation d'un complexe entre le temsirolimus et l'immunophiline FKBP (9). L'administration est faite par voie intraveineuse.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Résultats des études randomisées dans le cancer du rein métastatique

En deuxième ligne métastatique (tableau I)

Bévacizumab

Dans un essai de phase II randomisé contre *placebo* en double aveugle à trois bras, le bévacizumab à haute dose (10 mg/kg, j1 = j15) a augmenté la survie sans progression (SSP) médiane de façon significative par rapport au *placebo* (4,8 mois *versus* 2,5 mois ; $p < 0{,}001$) chez des patients prétraités par immunothérapie. Les réponses tumorales ont été peu nombreuses (10 % de réponses partielles dans le bras bévacizumab hautes doses). Aucun impact sur la survie globale n'a été observé, mais un *cross-over* était possible pour les patients recevant le *placebo*. Les principales toxicités ont comporté épistaxis, hypertension artérielle, hématuries et protéinuries (10).

Sorafénib

Dans une première étude, 202 patients en échec d'immunothérapie ont été traités par le sorafénib à la dose quotidienne de 400 mg matin et soir pendant 12 semaines. En cas de maladie stable ou régressive, les patients étaient randomisés entre la poursuite

Tableau I - Résultats des essais randomisés réalisés en deuxième ligne.

Agent	Essai	Nombre de patients	Taux de réponses objectives (%)	Survie sans progression (mois)	Référence
Bevacizumab (3 mg/kg)	Phase II randomisée	37	0	3	(10)
Versus Bevacizumab (10 mg/kg)		39	10	4,8	
Versus placebo		40	0	2,5	
Sorafénib	Phase III	451	10	6	(12)
Versus placebo		452	2	3	
Temsirolimus (25 mg)	Phase II randomisée	36	5,6	6,3	(14)
Versus Temsirolimus (75 mg)		38	7,9	6,7	
Versus Temsirolimus (250 mg)		37	8,1	5,2	

www.lemanip.com
www.lemanip.com

du traitement ou un *placebo*. Après 24 semaines de traitement, 50 % des patients recevant le sorafénib et 18 % dans le bras *placebo* n'ont pas présenté de progression tumorale (p = 0,0077). La SSP médiane a été significativement augmentée dans le bras sorafénib (24 *versus* 6 semaines ; p = 0,0087). Les principales toxicités ont été l'asthénie (73 % des patients, dont 7 % de grade 3-4), le syndrome main-pied (62 %, dont 13 % de grade 3), les rashs cutanés (66 % des patients) et la diarrhée (58 %, dont 4 % de grade 3). Enfin 31 % des patients ont présenté une hypertension artérielle de grade 3, dont la prise en charge a reposé efficacement sur des médicaments antihypertenseurs habituels. Neuf patients sont sortis de l'étude pour toxicité, mais aucun décès toxique n'a été rapporté (11).

Les résultats d'un essai de phase III randomisé contre *placebo* réalisé chez 903 patients prétraités ont conforté ces données. Malgré des taux de réponses peu élevés, la SSP médiane s'est avérée significativement supérieure dans le bras sorafénib (5,5 *versus* 2,8 mois ; $p < 0,001$). Les médianes de survie globale, critère de jugement principal de l'étude, ont été respectivement égales à 19,3 mois et de 15,9 mois dans les bras sorafénib et *placebo*. L'absence de significativité statistique est expliquée par la réalisation d'un cross-over chez 216 des 452 patients traités par *placebo*. Les profils de toxicité ont été proches de ceux observés dans l'étude précédente (12, 13).

Temsirolimus

Dans un essai de phase II randomisé, 111 patients prétraités ont reçu 25 mg, 75 mg ou 250 mg de temsirolimus selon un rythme hebdomadaire. Aucune différence en termes de taux de réponses n'a été notée entre les trois bras. Cependant, la survie médiane a été jugée plus importante dans les groupes de patients de pronostic intermédiaire et défavorable, comparativement aux données publiées dans la littérature après traitement par interféron-α (IFN-α). La dose recommandée pour les études ultérieures a été de 25 mg, en raison d'un nombre de réductions de posologie et d'interruptions de traitement plus important avec les doses élevées (14).

En première ligne métastatique (tableau II)

Bévacizumab

Un essai de phase III a comparé l'IFN-α (9 mUI en sous-cutané trois fois par semaine) associé à un *placebo* ou au bévacizumab (10 mg/kg en intraveineux tous les 15 jours) jusqu'à progression de la maladie. Six cent quarante-neuf patients présentant un cancer du rein à cellules claires et préalablement néphrectomisés ont été randomisés. La proportion de patients de pronostic favorable et de pronostic intermédiaire selon la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (15) était de respectivement 29 et 56 % dans le bras bévacizumab et de 27 % et 56 % dans le bras *placebo*. La bithérapie a conduit à 30,6 % de réponses objectives contre 12,4 % dans le bras *placebo* ($p < 0,0001$). La SSP a été augmentée de 5,4 mois à

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Tableau II - Résultats des essais randomisés en première ligne.

Agent	Essai	Nombre de patients	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (mois)	Référence
IFN-α + *placebo*	Phase III	322	13	5,4	(16)
Versus IFN-α Bévacizumab (10 mg/kg)		327	31	10,2	
Sunitinib	Phase III	375	44	11	(18)
Versus IFN		375	6	5	
IFN-α	Phase III	207	4,8	3,1	(20)
Versus Temsirolimus (25 mg)		209	8,6	5,5	
Versus IFN-α Temsirolimus (15 mg)		210	8,1	4,7	

10,2 mois avec le bévacizumab ($p < 0,0001$), le groupe de patients de pronostic intermédiaire semblant en bénéficier de façon plus importante (4,5 *versus* 10,2 mois; $p < 0,0001$) que le groupe de pronostic favorable (7,6 *versus* 12,9 mois ; $p < 0,05$). Il n'a pas été observé de différence dans le groupe de patients de pronostic défavorable (2,1 *versus* 2,2 mois), mais les effectifs étaient faibles. La survie globale médiane dans le bras IFN-α plus *placebo* était de 19,8 mois au moment de l'analyse et n'était pas atteinte dans le bras bévacizumab. Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez respectivement 45 et 60 % des patients, dont 16 % et 29 % de toxicités sévères. Les effets les plus fréquemment observés avec le bévacizumab étaient attendus : protéinurie dans 6,5 % et HTA dans 3,9 %. La toxicité a conduit à la sortie d'essai de deux fois plus de patients dans le bras bévacizumab (28 %) que dans le bras IFN-α plus *placebo* (12 %) (16).

Sorafénib

Dans une étude de phase II randomisée, 189 patients ont été traités par sorafénib (800 mg en deux prises quotidiennes) ou IFN-α à la dose de 9 mUI 3 fois par semaine. Une escalade de dose du sorafénib à 600 mg par prise ou un cross-over dans le bras IFN-α étaient possibles en cas de progression. Les taux de réponses globales observés ont été de 5 et 9 % respectivement dans les bras sorafénib et IFN-α. La SSP (5,7 *versus* 5,6 mois) n'est pas apparue différente. Dans le bras IFN-α, 56 des 92 patients ont progressé et ont reçu le sorafénib, avec une SSP de 5,3 mois. Dans le bras sorafénib,

www.lemanip.com
www.lemanip.com

65 des 97 patients ont progressé et 44 ont suivi une escalade de dose. Leur SSP après augmentation de posologie était de 3,6 mois, suggérant que cette stratégie pourrait conduire à un nouveau contrôle de la maladie chez certains patients (17).

Sunitinib

Une étude de phase III a comparé en première ligne, chez 750 patients présentant un cancer du rein à cellules claires, le sunitinib (50 mg/j, 4 semaines sur 6) et l'IFN-α sous-cutané (9 mUI, 3 fois par semaine, pendant 6 semaines). L'objectif principal était la survie sans progression. Une différence significative a été observée en faveur du bras sunitinib avec une SSP presque doublée, passant de 5 à 11 mois ($p < 0{,}001$). Les taux de réponses globales étaient de 44 % dans le bras sunitinib et de 6 % dans le groupe IFN-α ($p < 0{,}001$). Tous les groupes pronostiques de la classification du MSKCC ont semblé en tirer bénéfice (18). Une analyse multifactorielle a identifié comme facteurs pronostiques de survie une hémoglobine inférieure à la normale ($p = 0{,}004$), une calcémie supérieure à 10 mg/mL ($p = 0{,}001$), un état général supérieur à 0 ($p = 0{,}0005$), la présence de plus d'un site métastatique ($p = 0{,}0064$) et un intervalle entre le diagnostic et le traitement inférieur à 1 an ($p = 0{,}0002$) (19). Les principales toxicités sévères observées avec le sunitinib ont été la fatigue (7 %), la diarrhée (5 %), les vomissements (4 %), l'hypertension artérielle (8 %), et le syndrome palmo-plantaire (5 %). Des sorties d'étude pour toxicité ont été nécessaires pour 8 % des patients traités par sunitinib et 13 % des patients recevant l'IFN-α.

Temsirolimus

Une étude randomisée de phase III a été menée en première ligne chez 626 patients, dont 80 % présentaient un cancer à cellules claires. Ils ont reçu soit de l'IFN-α à la dose de 3 à 18 mUI selon la tolérance, 3 fois par semaine en sous-cutané, soit du temsirolimus seul (25 mg par semaine), soit l'association des deux médicaments aux posologies respectives de 3 à 6 mUI 3 fois par semaine, et 15 mg hebdomadaires. Les critères d'inclusion ciblaient des patients considérés de pronostic défavorable sur les paramètres suivants : LDH, hémoglobine, calcémie, intervalle libre entre le diagnostic et la randomisation, statut de performance et nombre de sites métastatiques. En fait, 74 et 26 % des patients avaient des critères de pronostic défavorable et de pronostic intermédiaire selon la classification du MSKCC, respectivement. Les taux de réponses objectives ont été respectivement de 4,8, 8,6 et 8,1 % dans les bras IFN-α, temsirolimus et d'association, sans différence significative. Les taux de contrôles de maladie (réponses globales et stabilisation de plus de 6 mois) ont été respectivement de 15,5, 32,1 et 28,1 % avec la bithérapie. La survie globale s'est avérée significativement augmentée dans le bras temsirolimus seul (10,9 mois) vis-à-vis du bras IFN-α seul (7,3 mois ; $p = 0{,}0069$) mais non différente de celle du bras combiné (8,4 mois). La survie sans progression a également été augmentée dans les deux groupes de patients recevant le temsirolimus. Les principaux effets indésirables rapportés avec

www.lemanip.com
www.lemanip.com

le temsirolimus ont été l'asthénie (11 % de grade 3-4), les rashs cutanés, les œdèmes périphériques, la stomatite et la dyspnée. Des troubles métaboliques tels que l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie et l'hyperlipémie ont été également constatés, en rapport avec l'implication de la voie de mTOR dans le métabolisme glucidique et lipidique (20). Enfin, une analyse complémentaire de la qualité de vie a montré un bénéfice dans le bras temsirolimus seul, le temps sans symptômes et toxicité passant de 5,7 mois avec l'IFN-α à 7 mois (p = 0,0015) (21).

Les traitements antiangiogéniques modifient-ils l'histoire naturelle du cancer du rein métastatique ?

La réponse est indéniablement positive. Plusieurs études randomisées ont en effet permis de mettre en évidence une augmentation de la survie sans progression qui devrait se traduire par une augmentation de la survie globale des patients. Bien que les résultats des études soient encore précoces, le gain estimé est d'environ 1 an, avec un doublement de la survie médiane de 12 à 24 mois. La mise à disposition simultanée de plusieurs molécules nouvelles va de plus permettre une utilisation séquentielle, pour laquelle il conviendra de déterminer la séquence optimale.

Algorithme de prise en charge

La prise en charge des patients reste en 2007 fondée par la classification pronostique du MSKCC. Chez les patients de pronostic favorable, les études récentes mettent en avant deux options préférentielles, le sunitinib et l'association d'IFN-α et de bévacizumab. Mais l'immunothérapie (IFN-α et/ou IL2) ne doit pas être définitivement écartée dans la mesure où elle demeure le seul traitement à ce jour qui permette l'obtention de réponses complètes prolongées. La chirurgie des métastases uniques ou peu nombreuses ne doit pas non plus être négligée. Pour les patients de pronostic intermédiaire, l'option préférentielle est le sunitinib, mais le temsirolimus pourrait également être évoqué. Chez les patients de pronostic défavorable, la seule possibilité de traitement actif est le temsirolimus. Après échec d'une première ligne de traitement, le sorafénib a démontré son intérêt.

Questions à résoudre pour le futur

Les facteurs pronostiques classiques seront-ils remis en cause ?

La réponse, dans l'immédiat, est négative. Dans une population de 120 patients traités par un inhibiteur du récepteur du VEGF, cinq variables pronostiques ont été identifiées dans une analyse multifactorielle : l'état général, l'intervalle de temps entre le diagnostic et le traitement, la calcémie corrigée, et les taux de neutrophiles et de plaquettes. Trois groupes pronostiques ont été individualisés, avec des médianes de

www.lemanip.com
www.lemanip.com

survie sans progression de respectivement 20, 13 et 4 mois selon la présence d'au plus 1, 2 ou plus de 2 variables de pronostic défavorable (22).

Existe-t-il une séquence optimale d'administration des traitements antiangiogéniques ?

Deux expériences ont évalué l'impact de l'utilisation du sunitinib suivi du sorafénib (22 et 14 patients respectivement) par rapport à la séquence inverse (68 et 23 patients respectivement). Les résultats des deux études suggèrent une supériorité de la séquence sorafénib puis sunitinib, avec une SSP de 26 semaines *versus* 22 semaines avec le sunitinib en première ligne ou avec une durée médiane de contrôle de la maladie de respectivement 42 et 30,5 semaines (23, 24). Ces résultats rétrospectifs, sur de petits effectifs, ne peuvent amener à recommander la prescription de sorafénib en première intention, mais ouvrent la porte à des essais de stratégies.

Existe-t-il un effet-dose avec les traitements antiangiogéniques comme avec les molécules cytotoxiques classiques ?

Une étude d'escalade de doses du sorafénib en fonction de la toxicité, de 800 mg en deux prises par jour à 1 200, voire 1 600 mg quotidiens, a été rapportée. Quarante-quatre patients ont été inclus, parmi lesquels 41 puis 32 sont passés respectivement aux paliers de 1 200 et 1 600 mg. Vingt-six patients ont pu maintenir cette posologie. Les taux de réponses complètes, de réponses partielles et de stabilisations supérieures à 6 mois ont été respectivement de 16, 39 et 20 %. La SSP et la survie globale ont été égales à 8,4 mois et à 11,5 mois. Les toxicités observées ont été celles attendues avec le sorafénib, sans augmentation significative de leur intensité (25). Dans une autre étude, l'augmentation du sorafénib de 800 mg à 1 200 mg lors de la progression a permis un contrôle complémentaire de la maladie chez certains patients et une SSP de 3,6 mois (17). Enfin, dans une étude de corrélation entre les données de pharmacocinétique du sunitinib et le bénéfice clinique, les taux de réponses, la SSP et la survie globale ont été d'autant plus importants que l'exposition au produit apprécié par l'aire sous la courbe (AUC) était élevée (26).

Les cancers non à cellules claires bénéficient-ils des traitements antiangiogéniques ?

La très grande majorité des études menées avec les traitements antiangiogéniques ont inclus des patients présentant une histologie de type cellules claires. Se pose donc la question de l'activité de ces médicaments dans les cancers non à cellules claires, papillaires et chromophobes. Dans une première étude, l'efficacité du sorafénib et du sunitinib a été étudiée de façon rétrospective dans cinq centres français ou américains.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Vingt patients ont reçu du sunitinib et trente-trois du sorafénib. Le taux de réponses des 12 patients avec un cancer du rein chromophobe a été de 25 %, et celui des 41 patients avec une histologie papillaire de 5 % (p = 0,07), avec des SSP respectives de 9,3 mois et de 6,6 mois (p = 0,07). Les survies globales se sont avérées proches quels que soient le type histologique et la molécule reçue (27). Une seconde étude a recherché l'influence du type histologique (à cellules claires ou non à cellules claires) à partir des données de l'étude randomisée menée avec le temsirolimus. Soixante-treize patients avaient une histologie non à cellules claires (75 % de type papillaire). Tous les types histologiques sont apparus bénéficier du traitement, mais le gain est apparu supérieur pour les histologies non à cellules claires, avec des *hazard ratios* respectifs de 0,82 (0,64-1,06) pour les cancers à cellules claires et de 0,49 (0,29-0,85) pour les autres types (28). Au final, le type histologique apparaît important à considérer pour le choix d'un traitement antiangiogénique, mais les données actuelles restent préliminaires.

Conclusion

Les années 2000 marqueront un tournant dans la prise en charge des patients présentant un cancer du rein métastatique. Après plusieurs décennies confrontées aux limites de l'immunothérapie, quatre molécules ont récemment démontré leur efficacité. Leurs places respectives restent maintenant à préciser, aussi bien en situations métastatiques qu'adjuvantes ou néoadjuvantes pour les formes localement évoluées. Par ailleurs, sur le plan biologique, les années à venir devront apporter des éléments de réponse concernant les mécanismes de résistance mis en jeu avec ces molécules et les variables moléculaires susceptibles de prédire la réponse au traitement. Enfin, les études ultérieures devront évaluer l'apport éventuel en termes de faisabilité et d'efficacité des associations de traitements antiangiogéniques et l'impact des nouvelles molécules en développement.

Références

1. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 125-34
2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2007) Sunitinib *versus* interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 115-24
3. Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* (2007) Temsirolimus, interferon-alfa or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 356: 2271-81
4. Hicklin DJ, Ellis LM (2005) Role of the Vascular Endothelial Growth Factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol 23: 1011-27
5. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J *et al.* (2006) VEGF receptor signalling – in control of vascular function. Nat Rev Mol Cell Biol 7: 359-71
6. Folkman J (1992) The role of angiogenesis in tumour growth. Semin Cancer Biol 3: 65-71
7. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P (2006) Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol 49: 633-43

www.lemanip.com
www.lemanip.com

8. Hudson CC, Liu M, Chiang GG *et al.* (2002) Regulation of hypoxia-inductible factor-1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. Mol Cell Biol 22: 7004-14
9. Shih T, Lindley C (2006) Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. Clin Ther 288: 1779-802
10. Wilhelm S, Carter C, Lynch M *et al.* (2006) Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 5: 835-44
11. Chow LQM, Eckhardt SG (2007) Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. J Clin Oncol 27: 884-96
12. Faivre S, Kroemer G, Raymond E (2006) Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. Nat Rev Drug Discov 5: 671-88
13. Yang JC, Haworth L, Sherry RM *et al.* (2003) A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 349: 427-34
14. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2006) Phase II *placebo*-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 24: 2505-12
15. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 125-34
16. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C *et al.* (2007) Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 240s (abstract 5023)
17. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM *et al.* (2004) Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. J Clin Oncol 22: 909-18
18. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J *et al.* (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 17: 2530-40
19. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A *et al.* (2007) A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon-α 2a vs *placebo*/interferon-α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 2s (abstract 3)
20. Szczylik C, Demkow T, Staehler M *et al.* (2007) Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib *versus* interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 241s (abstract 5025)
21. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2007) Sunitinib *versus* interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 115-24
22. Motzer RJ, Figlin RA, Hutson TE *et al.* (2007) Sunitinib *versus* interferon-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: updated results and analysis of prognosis factors. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 241s (abstract 5024)
23. Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* (2007) Temsirolimus, interferon-alfa or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 356: 2271-81
24. Parasuraman S, Hudes G, Levy D *et al.* (2007) Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon-α (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 247s (Abstract 5049)

www.lemanip.com
www.lemanip.com

25. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P *et al.* (2007) Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. Cancer 110: 543-550
26. Sablin MP, Bouaita L, Balleyguier C *et al.* (2007) Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: retrospective analysis in 90 patients. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 244s (Abstract 5038)
27. Dham A and Dudek AZ (2007) Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 261s (Abstract 5106)
28. Amato RJ, Harris P, Dalton M *et al.* (2007) A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 241s (Abstract 5026)
28. Houk BE, Bello CL, Michaelson MD *et al.* (2007) Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: A population pharmacokinetic/pharmacodynamic approach. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 241s (Abstract 5027)
29. Plantade A, Choueiri T, Escudier B *et al.* (2007) Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma patients treated with tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 244s (Abstract 5037)
30. Dutcher JP, Szczylik C, Tannir N *et al.* (2007) Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma receiving temsirolimus or interferon-alpha. Proc Am Soc Clin Oncol 18S: 243s (Abstract 5033)

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Comment gérer au mieux la toxicité des traitements antiangiogéniques ?

Bernard Escudier et Caroline Robert

www.lemanip.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principales toxicités induites par les traitements antiangiogéniques
- Décrire les mesures préventives éventuellement nécessaires à mettre en place
- Connaître la conduite à tenir lors de leur survenue

Points importants

- La gestion des effets secondaires du sunitinib et du sorafénib est souvent complexe et multidisciplinaire.
- Les effets cutanés et digestifs sont le plus souvent au premier plan.
- Le recours aux spécialistes doit être recommandé dès que les toxicités sont sévères.
- Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans ces toxicités devrait permettre une optimisation de leur prévention dans les années à venir.

Références clés

- Robert C, Soria JC, Spatz A *et al.* (2005) Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 6: 491-500
- Sane DC, Anton L, Brosnihan KB (2004) Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogenesis 7: 193-201
- Izzedine H, Rixe O, Billemont B *et al.* (2007) Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. Am J Kidney Dis 50: 203-18
- Force T, Krause DS, Van Etten RA. (2007) Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. Nat Rev Cancer 7: 332-44
- Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P *et al.* (2007) Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst 99: 81-3
- Bukowski R, Cella D, Gondek K *et al.* (2007) Effects of sorafenib on symptoms and quality-of-life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. Am J Clin Oncol 30: 220-7
- Robert C, Faivre S, Raymond E *et al.* (2005) Subungual splinter hemorrhages: a clinical window to inhibition of vascular endothelial growth factor receptors? Ann Intern Med 143: 313-4

www.lemanip.com

Le traitement du cancer du rein métastatique (CRM) a été transformé par l'avènement des antiangiogéniques : sunitinib (Sutent®) et sorafénib (Nexavar®), en attendant que le temsirolimus (Torisel®) et le bévacizumab (Avastin®) obtiennent à leur tour leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce chapitre traite uniquement des deux premiers antiangiogéniques, qui ont obtenu l'AMM en 2006 dans le traitement du CRM.

Les effets secondaires de ces deux médicaments ont été décrits dans les chapitres précédents. Ces effets « indésirables » sont liés au blocage des récepteurs de tyrosine kinase impliqués, en sachant que le(ou les) récepteur(s) impliqué(s) dans chaque toxicité, n'est(ne sont) pas toujours connu(s). Il est ainsi évident qu'une meilleure connaissance des récepteurs impliqués dans l'effet antitumoral et de ceux impliqués dans les toxicités sera, à terme, la meilleure façon de gérer les effets secondaires de ces traitements.

Les effets secondaires du sunitinib et du sorafénib sont assez proches, et peuvent se regrouper sous différentes rubriques :
– les effets cutanéo-muqueux ;
– les effets sur les phanères ;
– les effets digestifs ;
– l'hypertension artérielle ;
– les effets généraux (fatigue, anorexie) ;
– les toxicités biologiques.

L'ensemble de ces effets secondaires peut se rencontrer avec les deux médicaments, l'intensité variant cependant avec le médicament utilisé, mais aussi le patient.

Principes généraux de gestion des effets secondaires

Pour la plupart des effets, il existe une corrélation entre la dose administrée et l'importance des toxicités. Cependant, dans la mesure où la dose recommandée, avec ces deux molécules, n'est adaptée ni au poids, ni au sexe, ni à la capacité d'absorption, il n'est pas étonnant d'avoir une grande variabilité dans l'intensité des effets secondaires observés. La diminution des doses administrées est donc souvent la meilleure façon de gérer les effets secondaires, comme nous le reverrons.

Néanmoins, cette attitude ne doit pas être systématique, car il existe une corrélation nette entre l'aire sous la courbe du médicament et son efficacité. En outre, les toxicités ont pour beaucoup d'entre elles tendance à diminuer avec le temps, ce qui peut permettre d'envisager une augmentation des doses après quelques semaines chez un nombre important de patients, comme cela a été rapporté avec le sorafénib dans une étude récente (2). Ces toxicités justifient pour beaucoup de vérifier la qualité de vie lors des études initiales avec ces nouveaux médicaments (3).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Effets cutanéo-muqueux

Effets cutanés

Les effets cutanés sont parmi les plus fréquents, et les plus gênants : éruption cutanée, érythème, syndrome main-pied constituent des toxicités très fréquentes, variant selon les séries entre 30 et 80 % des cas si elles sont bien décrites (4-6). Mais d'autres effets cutanés sont également observés, tels que les hémorragies sous-unguéales ou l'hypersensibilité du cuir chevelu (7), qui soulignent l'importance d'examiner soigneusement ces patients.

Éruption cutanée

L'éruption cutanée (plus fréquente avec le sorafénib qu'avec le sunitinib) est en règle discrète et peu gênante. Quand elle est plus sévère (fig. 1), prenant la forme d'une éruption morbilliforme diffuse et prurigineuse, l'arrêt transitoire du traitement est indispensable. L'emploi d'antihistaminique est efficace et la reprise du traitement à demi-dose nécessaire. Ces éruptions sont le plus souvent précoces (dans les deux premières semaines), et régressent spontanément malgré la poursuite du traitement.

Syndrome main-pied

Le syndrome main-pied est une toxicité plus gênante car habituellement plus durable. Il est plus fréquent avec le sorafénib. Caractérisé par un érythème et des zones d'œdème de la paume des mains et/ou de la plante des pieds, souvent précédés de paresthésies, ce syndrome résulte en une hyperkératose quasi constante, source de douleurs et d'ulcérations aux points d'appui. Tous les stades sont possibles entre la simple rougeur, des zones d'épaississement douloureux aux points d'appui et des

Fig. 1 - Toxicité sévère au nexavar. A. Vue du dos. B. Vue des cuisses.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

lésions beaucoup plus sévères (fig. 2). Lorsque les lésions sont modérées, des soins locaux (crème hydratante ou kératolytique, soins de pédicure, emploi de semelles souples et de chaussures confortables) sont en règle suffisants. Dès que les lésions s'aggravent, il faut arrêter le traitement, pendant 1 à 2 semaines, et reprendre ensuite à demi-dose. Le plus souvent, il est ensuite possible de revenir à la dose initiale.

Fig. 2 - Syndrome main-pied, soit avec érythème et hyperkératose (A), soit plus sévère (B).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Toxicité muqueuse

La toxicité muqueuse peut être observée sur toutes les muqueuses, notamment avec le sunitinib :
– muqueuse buccale, responsable de stomatite, parfois sévère ;
– muqueuse nasale, source d'épistaxis (également favorisées par les poussées hypertensives) ;
– muqueuse gastrique, responsable d'épigastralgies ;
– muqueuse anale, responsable de douleurs et parfois de poussées hémorroïdaires.

Le traitement est en règle symptomatique : bains de bouche (notamment aux bicarbonates), pansements gastriques ou traitements locaux sont nécessaires. Parfois, les symptômes sont plus intenses, et les stomatites nécessitent de réduire les doses de sunitinib dans 10 à 20 % des cas environ.

Effets sur les phanères

Bien que le plus souvent bien acceptées par les patients, et ne nécessitant pas d'adaptation de dose, les anomalies des phanères sont à bien connaître pour en informer les patients.

Le sunitinib colore la peau en jaune, et les cheveux en blanc (fig. 3). Le caractère discontinu du traitement réalise parfois une coloration en bande des cheveux, ces

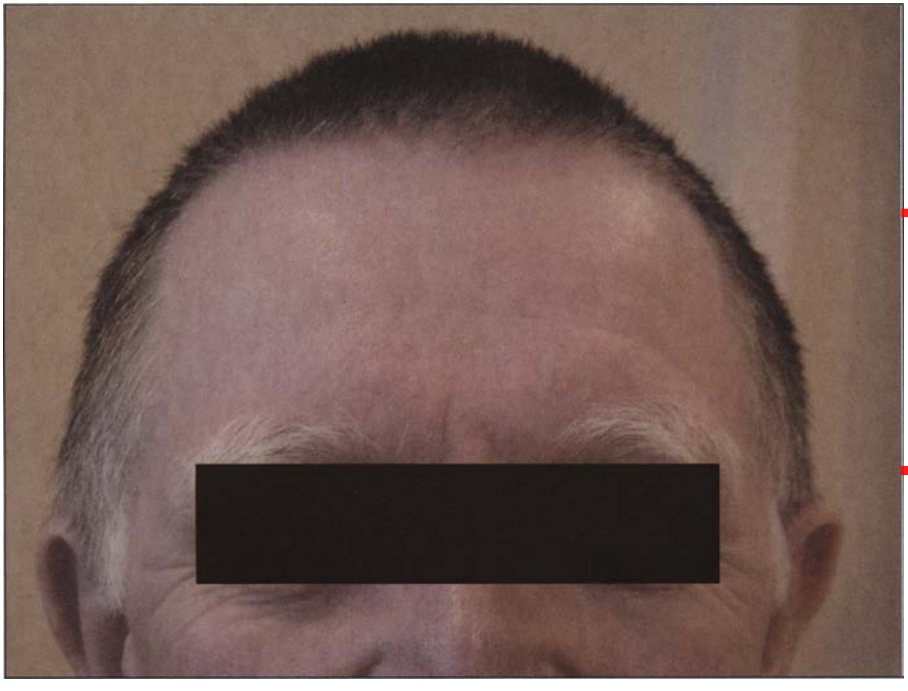


Fig. 3 - Coloration des phanères en blanc sous Sutent®.

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Gratuittement

www.lemanip.com

Radiologie et imagerie medicale

Livres,memoires,rapport de stage,courses,radiologie conventionnelle,Scanner,TDM,IRM,Scintigraphie, Medecine nucleaire,Radiotherapie,Radiologie Interventionnelle,Oncologie,Clichees,Cas interpretes,exposes,medecine

https://www.lemanip.com/

www.lemanip.com

Fig. 4 - A. Alopécie chez une femme. B. Cheveux frisés chez une patiente aux cheveux antérieurement raides.

derniers poussant blancs pendant les périodes de traitement et revenant à leur couleur initiale dans les périodes de repos.

Le sorafénib induit des alopécies fréquentes, le plus souvent précoces et précédées d'hyperesthésie du cuir chevelu. Due à la sécheresse du cuir chevelu, elle est en partie prévenue par l'utilisation de lotion visant à graisser le scalp. De manière intéressante,

www.lemanip.com
www.lemanip.com

ces alopécies sont réversibles malgré la poursuite du traitement au bout de 3 à 4 mois, et les cheveux frisent alors de manière inhabituelle (fig. 4).

Effets digestifs

En dehors des douleurs épigastriques du sunitinib, liées à la gastrite érythémateuse conséquence de la mucite diffuse, la toxicité digestive la plus fréquente est la diarrhée. Son incidence varie entre 15 et 60 % des cas, et est plus fréquente avec le sorafénib. Survenant précocement dans les premières semaines de traitement, la diarrhée est en général améliorée par les ralentisseurs du transit classique, de type lopéramide. Elle prend parfois un caractère plus sévère, ne répondant pas aux traitements classiques. Dans ces situations, l'utilisation de chélateurs des sels biliaires (cholestyramine), à la dose de un sachet par jour, se montre efficace (expérience personnelle). Cette efficacité est peut-être analogue à celle observée avec ce traitement dans les colites inflammatoires microscopiques (8).

Hypertension artérielle et toxicité rénale

Physiologiquement, le blocage du VEGF est responsable d'une hypertension artérielle (HTA) chez le rat. C'est le mécanisme principal de l'HTA observée dans l'éclampsie (9). Chez l'homme, au cours des traitements antiangiogéniques, l'HTA est fréquente, mais rarement sévère (5, 6). Cependant, lorsqu'elle est suivie de manière plus prospective, l'HTA est plus fréquente, et les anomalies rénales plus nombreuses (10). En effet, le VEGF est présent dans les podocytes des cellules glomérulaires, et des récepteurs de VEGF sont présents sur les cellules des capillaires rénaux. L'HTA est probablement médiée par l'acide nitrique, et les inhibiteurs calciques constituent un traitement logique de ces HTA. Le plus souvent, l'HTA induite (ou aggravée) peut être gérée par les traitements médicaux. Le contrôle de la pression artérielle sous traitement antiangiogénique est essentiel, le maintien de pression artérielle pouvant expliquer l'augmentation (faible mais significative (6) des accidents coronariens observée avec le sunitinib comme avec le sorafénib (11).

Effets généraux

Fatigue

La fatigue représente un effet secondaire habituel des traitements antiangiogéniques. Modérée et non significative sous sorafénib (6), elle est la toxicité dose limitante du sunitinib, et a même été à l'origine de l'utilisation d'un schéma discontinu à la suite

www.lemanip.com
www.lemanip.com

de la phase I (12). Lorsque la fatigue est importante, il est indispensable de vérifier l'absence d'hypothyroïdie, très fréquente sur le plan biologique (13), et pouvant contribuer à cette fatigue. En cas d'hypothyroïdie, il est indispensable d'entreprendre rapidement un traitement hormonal substitutif. En l'absence d'hypothyroïdie, seule une réduction de dose permettra d'améliorer la symptomatologie. À long terme, la fatigue devient une toxicité fréquente du sunitinib, et nécessite de diminuer les doses chez environ 30 % des patients (5).

Autres effets généraux

Les autres effets généraux tels l'anorexie et l'amaigrissement sont plus difficiles à gérer lorsqu'ils deviennent importants. Il est toujours essentiel de vérifier que la progression de la maladie n'est pas le principal facteur responsable de l'altération de l'état général.

Toxicités biologiques

Toxicités hématologiques

Les toxicités hématologiques sont essentiellement rencontrées avec le sunitinib. Les thrombopénies et les neutropénies grades 3 ou 4 ne concernent que 5 à 10 % des patients (5), mais elles nécessitent alors une réduction de dose. L'anémie est fréquente, mais le plus souvent modérée. Toute anémie sévère doit de principe faire rechercher un saignement digestif, notamment gastrique, qui n'est pas exceptionnel.

Toxicités biologiques

Les toxicités biologiques sont rarement problématiques. La majorité de ces toxicités sont purement biologiques, et sans traduction clinique : hypophosphorémie, hyperamylasémie ou hyperlipasémie, élévation des transaminases ne sont pas exceptionnelles, mais ne nécessitent pas de prise en charge spécifique. L'insuffisance rénale est rare, et doit toujours faire rechercher des facteurs favorisants (déshydratation, HTA non contrôlée, scanner avec injection d'iode abusive, etc.).

www.lemanip.com
www.lemanip.com

Références

1. Houk BE, Bello CL, Michaelson MD *et al.* (2007) Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement): 5027
2. Amato RJ, Harris P, Dalton M *et al.* (2007) A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement): 5026
3. Bukowski R, Cella D, Gondek K *et al.* (2007) Effects of sorafenib on symptoms and quality-of-life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. Am J Clin Oncol 30: 220-7
4. Robert C, Soria JC, Spatz A *et al.* (2005) Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 6: 491-500
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2007) Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) *versus* interferon-alfa as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 356: 115-124
6. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2007) Treatment Approaches in Renal cancer Global Evaluation Trial (TARGETs): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Sorafenib, an Oral Multi-Kinase Inhibitor in Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med 356: 125-34
7. Robert C, Faivre S, Raymond E *et al.* (2005) Subungual splinter hemorrhages: a clinical window to inhibition of vascular endothelial growth factor receptors? Ann Intern Med 143: 313-4
8. Calabrese C, Fabbri A, Areni A *et al.* (2007) Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. J Gastroenterol Hepatol 22: 809-14
9. Sane DC, Anton L, Brosnihan KB (2004) Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogenesis 7: 193-201
10. Izzedine H, Rixe O, Billemont B *et al.* (2007) Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. Am J Kidney Dis 50: 203-18
11. Force T, Krause DS, Van Etten RA. (2007) Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. Nat Rev Cancer 7: 332-44
12. Faivre S, Delbaldo C, Vera K *et al.* (2006) Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. J Clin Oncol 24: 25-35
13. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P *et al.* (2007) Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst 99: 81-3

www.lemanip.com
www.lemanip.com

La guérison du cancer du rein métastasique est-elle envisageable ?

Bernard Escudier

www.lemanip.com

Références clés

- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J *et al.* (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 17(8): 2530-40
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA *et al.* (2001) Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 345(23): 1655-9
- Negrier S, Escudier B, Gomez *et al.* (2002) Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the groupe français d'immunothéraphie. Ann Oncol 13: 1460-8
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2007) Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) *versus* interferon-alfa as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal carcinoma. N Engl J Med 356(2): 115-24
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2007) Treatment Approaches in Renal cancer Global Evaluation Trial (TARGETs): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Sorafenib, an Oral Multi-Kinase Inhibitor in Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med 356(2): 125-34
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 356(22): 2271-81
- Rini BI, Campbell SC (2007) The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. J Urol 177(6): 1978-84
- Mc Dermott DF (2007) Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 13(2 Pt 2): 716s-720s
- Childs R, Chernoff A, Contentin N *et al.* (2000) Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med 343(11): 750-8
- Négrier S, Escudier B, Lasset C *et al.* (1998) Interleukin-2, interferon or both in 425 patients with metastatic renal cell cancer: results of a multicenter randomized trial. N Engl J Med 338: 1272-8

www.lemanip.com

Les progrès thérapeutiques accomplis au cours des dernières années dans la prise en charge du cancer du rein métastatique (CRM) ont indiscutablement permis de prolonger la durée de vie des patients. La survie médiane, classiquement estimée autour de 1 an dans les années 1990 (1-4), atteint actuellement plutôt 20 à 24 mois. Cette amélioration est certainement liée à l'efficacité des nouveaux traitements, sunitinib (5), sorafénib (6) ou temsirolimus (7), mais est aussi liée à l'évolution naturelle de la maladie. Il est en effet utile de rappeler que l'évolution naturelle des CRM est aussi modifiée par la survenue, certes rare mais non exceptionnelle (autour de 5 %), de rémissions spontanées, parfois durables (8). Il est donc naturel de se poser la question de la guérison des CRM.

Chirurgie

La chirurgie reste le traitement le plus efficace pour permettre la guérison des CRM. Chez les patients d'emblée métastatiques au diagnostic, la néphrectomie première est actuellement considérée comme le standard avant traitement systémique, du moins par cytokines (3, 9), son utilité avec les nouvelles thérapeutiques restant à démontrer (10). Mais plus encore, la chirurgie des métastases, lorsqu'elle permet d'obtenir des rémissions complètes chirurgicales, reste le traitement le plus efficace pour « guérir » les CRM, après immunothérapie ou traitements antiangiogéniques (11-16). Il est donc essentiel d'envisager l'exérèse des métastases chaque fois que cela est possible, soit d'emblée, soit après traitement médical.

Immunothérapie

Depuis l'avènement des cytokines dans les années 1985 (17), l'immunothérapie reste la meilleure thérapeutique pour induire des rémissions complètes. L'interleukine 2 (IL2) à fortes doses induit des rémissions complètes chez 5 à 7 % des patients, et reste considérée comme une option thérapeutique majeure chez les patients présentant un CRM (18). D'autres alternatives, telles que la greffe allogénique (19, 20) ou les cytokines à plus faibles doses (21, 22) permettent également d'induire des rémissions complètes, mais le nombre de patients « guéris » reste faible. Il apparaît donc essentiel de mieux définir les facteurs biologiques ou anatomopathologies permettant de prédire les patients susceptibles d'obtenir une rémission complète. Certains de ces facteurs ont été identifiés (23, 24), mais ils devront être validés par des essais prospectifs, actuellement en cours.

Thérapeutiques ciblées

La grande avancée de ces dernières années dans le traitement du CRM repose sur les thérapeutiques ciblées. L'efficacité des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du récepteur du VEGF ou des inhibiteurs de mTOR a été démontrée par de grands essais

www.lemanip.com
www.lemanip.com

de phase III (5-7). Cependant, le taux de réponses complètes avec ces nouveaux traitements demeure anecdotique.

L'amélioration des résultats est donc essentielle. Plusieurs voies de recherche sont possibles.

Obtenir une réponse partielle de bonne qualité, permettant la résection chirurgicale des masses résiduelles reste une option thérapeutique majeure (15, 16).

L'obtention de rémissions complètes reste néanmoins l'objectif prioritaire. Des études récentes sont encourageantes, et les études cliniques prospectives sont essentielles pour confirmer ces premiers résultats.

Les combinaisons de thérapeutiques ciblées semblent pouvoir augmenter les taux de réponses objectives observés. Ainsi par exemple, l'association de bévacizumab et temsirolimus a permis dans une étude de phase I d'induire des taux de réponses supérieurs à 60 % (25).

L'augmentation des doses des inhibiteurs du récepteur du VEGF semble également permettre d'augmenter les taux de réponses, incluant des réponses complètes (26).

Enfin, de nouvelles molécules, peut-être plus actives, telles l'axitinib (27) ou le pazopanib (28) sont en cours d'évaluation. Leur efficacité pour induire des rémissions complètes reste encore à démontrer.

Conclusion

La guérison des CRM commence à devenir une réalité. Cependant, si la guérison des CRM reste un objectif essentiel, transformer le CRM en une maladie chronique est une éventualité à ne pas négliger. L'amélioration de la survie globale, l'obtention de stabilisations durables sont en 2007 des objectifs plus faciles à obtenir. Cela passe par une évaluation rigoureuse de ces nouveaux traitements, mais aussi par une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la croissance des cellules cancéreuses et dans les phénomènes de résistance.

Références

1. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J *et al.* (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 17: 2530-40
2. MRC trial (1999) Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet 353: 14-7
3. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA *et al.* (2001) Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 345: 1655-9
4. Négrier S, Escudier B, Gomez F *et al.* (2002) Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the groupe français d'immunothérapie. Ann Oncol 13: 1460-8

www.lemanip.com
www.lemanip.com

5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2007) Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) *versus* interferon-alfa as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 356: 115-24
6. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2007) Treatment Approaches in Renal cancer Global Evaluation Trial (TARGETs): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Sorafenib, an Oral Multi-Kinase Inhibitor in Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med 356: 125-34
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 356: 2271-81
8. Gleave ME, Elihali M, Frader Y *et al.* (1998) Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 338: 1272-8
9. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H *et al.* (2001) European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 358: 966-70
10. Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA (2007) Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: is it still imperative in the era of targeted therapy? Clin Cancer Res 13: 693s-696s
11. Kim B, Louie AC (1992) Surgical resection following interleukin 2 therapy for metastatic renal cell carcinoma prolongs remission. Arch Surg 127: 1343-9
12. Rasco DW, Assikis V, Marshall F (2006) Integrating metastasectomy in the management of advanced urological malignancies-where are we in 2005? J Urol 176: 1921-6
13. Vogl UM, Zehetgruber H, Dominkus M *et al.* (2006) Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma: metastasectomy as independent prognostic variable. Br J Cancer 95: 691-8
14. Marulli G, Sartori F, Bassi PF *et al.* (2006) Long-term results of surgical management of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. Thorac Cardiovasc Surg 54: 544-7
15. Rini BI, Shaw V, Rosenberg JE *et al.* (2006) Patients with metastatic renal cell carcinoma with long-term disease-free survival after treatment with sunitinib and resection of residual metastases. Clin Genitourin Cancer 5: 232-4
16. Rini BI, Campbell SC (2007) The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. J Urol 177: 1978-84
17. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM *et al.* (1985) Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med 313: 1485-92
18. Mc Dermott DF (2007) Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 13: 716s-720s
19. Childs R, Chernoff A, Contentin N *et al.* (2000) Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med 343: 750-8
20. Yang JC, Childs R (2006) Immunotherapy for renal cell cancer. J Clin Oncol 24: 5576-83
21. Négrier S, Escudier B, Lasset C *et al.* (1998) Interleukin-2, interferon or both in 425 patients with metastatic renal cell cancer : results of a multicenter randomized trial. N Engl J Med 338: 1272-8
22. Bergerat JP, Herbrecht R, Dufour P *et al.* (1998) Combination of recombinant interferon alpha 2a and vinblastine in advanced renal cell cancer. Cancer 62: 2320-4

www.lemanip.com
www.lemanip.com

23. Upton MP, Parker RA, Youmans A *et al.* (2005) Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy. J Immunother 28: 488-95
24. Kim HL, Seligson D, Liu X *et al.* (2005) Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol 173: 1496-501
25. Merchan JR, Pitot HC, Liu G *et al.* (2007) Phase I/II Trial of CCI-779 and Bevacizumab in Advanced Renal Cell Cancer: Phase I results. J Clin Oncol Proc ASCO 25: 243s, abstr 5034
26. Amato RJ, Harris P, Dalton M *et al.* (2007) A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement): 5026
27. Rini BI, Wilding GT, Hudes G *et al.* (2007) Axitinib (AG-013736; AG) in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (RCC) refractory to sorafenib. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement): 5032
28. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP *et al.* (2007) Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell carcinoma (RCC): Interim results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT). J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement): 5031

www.lemanip.com

www.lemanip.com

Gratuittement

www.lemanip.com

Radiologie et imagerie medicale

Livres,memoires,rapport de stage,courses,radiologie conventionnelle,Scanner,TDM,IRM,Scintigraphie, Medecine nucleaire,Radiotherapie,Radiologie Interventionnelle,Oncologie,Clichees,Cas interpretes,exposes,medecine

https://www.lemanip.com/

www.lemanip.com